

ORSAY

Série A, N°

N° D'ordre : 53

THESES

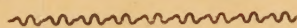
Présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS CENTRE D'ORSAY

*Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université
(mention Sciences)*

par

Jean-Pierre MARQUET



1^{re} Thèse : Synthèse de nouveaux analogues des bases puriques : les furo et pyrrolo (2,3-d)
pyridazines substituées en position 1.

2^{me} Thèse : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le : 30 juin 1967

devant la Commission d'Examen

M M. P. FRION	:	Président
S. DAVID	:	Examineurs
M. VILKAS	:	

1967

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE PARIS
CENTRE D'ORSAY

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université

(mention Sciences)

par

Jean-Pierre MARQUET

1ère Thèse : Synthèse de nouveaux analogues des bases puriques ; les furo et

pyrrolo $\left[2,3-d \right]$ pyridazines substituées en position 1.

2ème Thèse : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le

devant la Commission d'Examen

MM. P. FREON : Président

S. DAVID : Examineurs

M. VILKAS



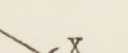
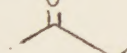
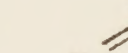
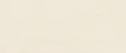
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549003_0025

A mes Parents

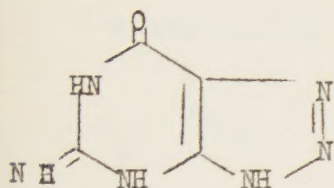
A ma Femme

— 0 — — 0 — — 0 — — 0 — — 0 — — 0 — — 0 — — 0 — — 0 — — 0 —

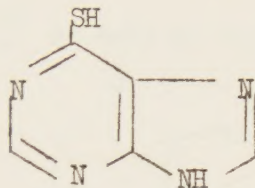





Si la multitude des dérivés des purines elles-mêmes préparées et essayées dans un but d'application en cancérologie a conduit à l'utilisation de la 6-mercaptopurine 6 ^(7a,7b,7c) et de la thioguanine 7 ⁽⁸⁾, la plupart des systèmes bishétérocycliques polyazotés ont également fait l'objet de travaux approfondis en ce sens

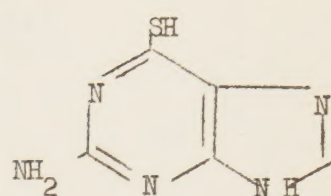
sans avoir donné les résultats espérés.



5



6



7

Ainsi de nombreux dérivés de presque tous les systèmes bishétérocycliques à 5 et 6 chaînons ont été synthétisés comme antagonistes potentiels des bases puriques. A titre d'exemple, JONES ⁽⁹⁾ a préparé les -

Furo [3,4-d]

Méthyl-6 furo [2,3-d]

Thiéno [3,4-d]

Pyrrolo [3,4-d]

Pyrazolo [3,4-d]

Imidazo [4,5-d]

Pyrazino [2,3-d]

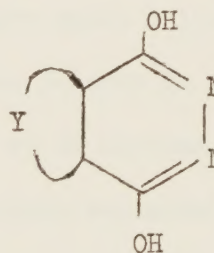
Pyrimidino [4,5-d]

Pyridazino [4,5-d]

Pyridino [3,4-d]

Pyridino [2,3-d]

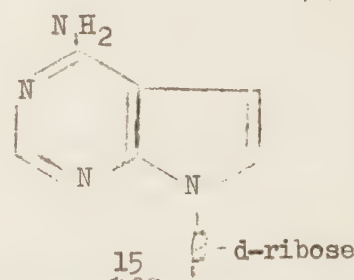
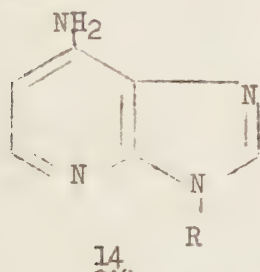
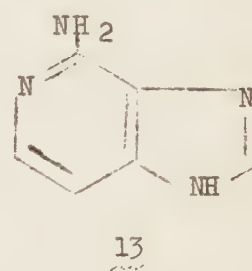
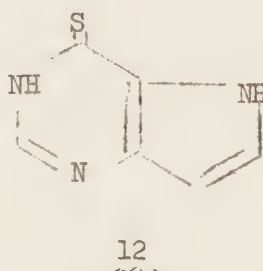
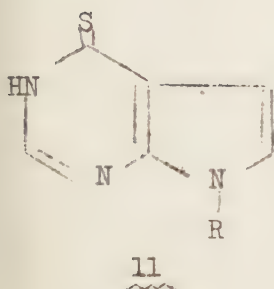
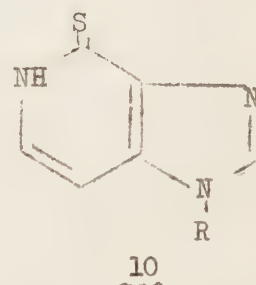
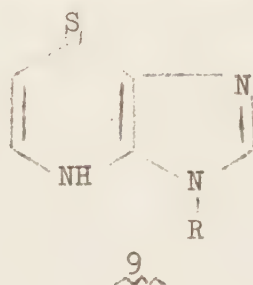
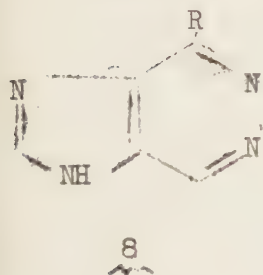
- dihydroxy-1,4 pyridazines



Y = hétérocycle à 3 ou 4 maillons

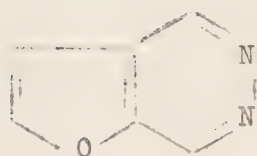
CARBON (10) a plus particulièrement étudié la série des imidazo [2,3-d] pyridazines 8 ;

MONTGOMERY et HEWSON (11) ont synthétisé quatre déazaanalogues de la 6-mercaptapurine (9,10,11,12) et deux de l'adénine (13,14).

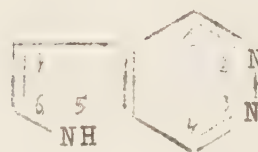


Malgré l'absence de résultats encourageants quant à l'activité de tous ces analogues comme antimétabolites, la découverte assez récente de la tubercidine 15⁽¹²⁾ et de l'inhibition de la croissance du sarcome 180 et du sarcome de JENSEN in vivo⁽¹³⁾ due à l'incorporation de cet antibiotique par les cellules, aussi bien dans l'ARN que dans l'ADN, nous a incités à préparer des nouveaux analogues de son aglycone. En effet, si les furo [2,3-d]pyridazines 16 devaient, en principe, nous permettre la mise au point des synthèses envisagées, les dérivés des pyrrolo [2,3-d] pyridazines 17

peu étudiées jusqu'à présent, ont une structure très proche de cette aglycone, puisque l'azote de la position 4 de ce composé est simplement déplacé en 3.



16



17

De plus, les pyrrolo 2,3-d pyridazines semblent susceptibles de pouvoir conduire à des nucléosides substitués en position 5 contrairement aux pyrrolo 2,3-d pyrimidines 18 qui, seraient préférentiellement substituées sur leur position 4.



18

Ce dernier fait a rendu impossible jusqu'à présent la préparation de la tubercidine elle-même à partir de l'amino-1 pyrrolo [2,3-d] pyrimidine dont un certain nombre de dérivés et analogues ont été obtenus par DAVOLL⁽¹⁴⁾, HAMMER⁽¹⁵⁾ et TAYLOR et coll. (16a et b).

Les rares travaux relatifs aux furo et pyrrolo [2,3-d] pyridazines sont, soit très anciens, soit tout récents. En 1928-1933, FISCHER^(17a, b et c) a préparé quelques pyrrolo [2,3-d] pyridazinones à titre de dérivés de caractérisation des

pyrroles correspondants, JONES, déjà cité ⁽⁹⁾, a décrit une dihydroxy-1,4 furo [2,3-d] pyridazine et l'an dernier, ROBBA et coll. ⁽¹⁸⁾ ont obtenu des furo [2,3-d] pyridazines substituées sur leur position 4.

Désirant axer nos recherches sur la préparation de furo et pyrrolo [2,3-d] pyridazines substituées uniquement en position 1, puisque étant les plus proches analogues des purines intéressantes, une grande partie de notre travail a été consacrée à la synthèse de formyl-2 carbéthoxy-3 furannes et pyrroles encore inconnus et qui, condensés avec l'hydrate d'hydrazine conduisent aux hydroxy-1 furo et pyrrolo [2,3-d] pyridazines. Bien que le but essentiel de nos recherches ait été de préparer de nouveaux analogues de molécules telles que l'hypoxantine, la 6-mercaptopurine, l'adénine ou l'aglycone de la tubercidine, nous avons parallèlement étudié quelques propriétés des formyl-2 carbéthoxy-3 furannes et pyrroles et notamment, leur acyloïnation en présence de cyanure de potassium.

Nous exposerons les résultats de nos travaux dans l'ordre suivant :

- 1) Synthèse de furannes et pyrroles -2,3 bifonctionnels
- 2) Etude de leur acyloïnation en présence de cyanure de potassium
- 3) Préparation et transformations des furo et pyrrolo [2,3-d] pyridazines.

-:-:-:-:-:-:-:-

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Institut du Radium - Biologie, Bâtiment 110, Faculté des Sciences d'Orsay.

Je tiens à exprimer ma respectueuse gratitude à Monsieur le Dr. Raymond LATARJET, Directeur de l'Institut du Radium qui, en m'accueillant dans ses laboratoires parmi son personnel et en me fournissant tous les moyens nécessaires, a permis la réalisation de ce travail.

Monsieur Emile BISAGNI, Chef du Laboratoire de Synthèse Organique, a continuellement dirigé ces recherches et n'a cessé de me prodiguer ses conseils éclairés. Je suis heureux de lui témoigner ici ma reconnaissance la plus sincère pour la compréhension dont il a fait preuve à mon égard.

Je remercie très vivement Monsieur le Professeur Serge DAVID pour l'intérêt constant qu'il a manifesté au présent travail en acceptant la charge de Directeur de thèse et de Rapporteur auprès de la Faculté.

Je tiens à remercier également Monsieur le Professeur Pierre FREON qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et Monsieur le Professeur Michel VILKAS qui a bien voulu faire partie de ce jury.

L'étude infrarouge de tous nos composés a été effectuée par Madame Jeannine ANDRE-LOUISFERT qui travaille dans notre Institut. Je la remercie sincèrement pour son utile et fructueuse collaboration.

Je remercie aussi Monsieur René ROYER, Chef du Service de Chimie Organique de la Fondation Curie, pour la bienveillance dont il a toujours fait preuve à mon égard, notamment au cours de mon séjour dans son laboratoire.

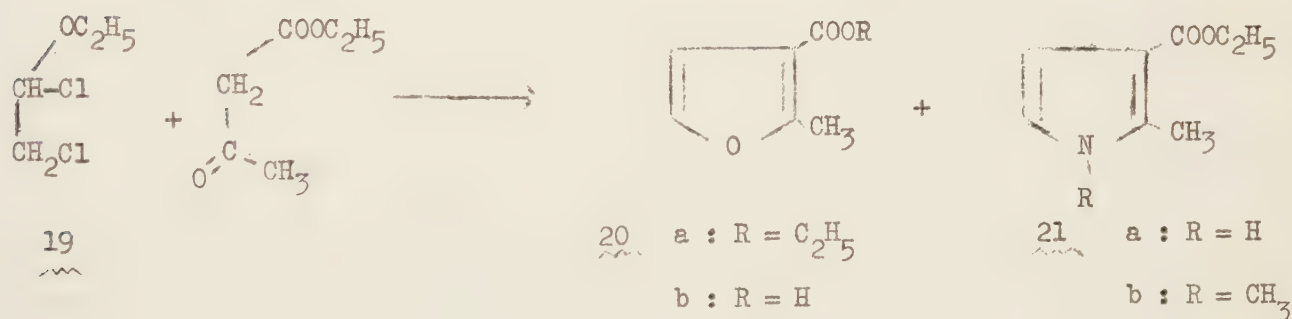
Je remercie également la Ligue Nationale Française contre le Cancer, dont la bourse m'a permis de mener à bien ces recherches.

Enfin, je ne saurais oublier tous mes camarades de Laboratoire dont la cordiale sympathie a contribué à faciliter ce travail.

CHAPITRE - I -

SYNTHÈSE de FURANNE ET PYRROLES 2,3-BIFONCTIONNELS

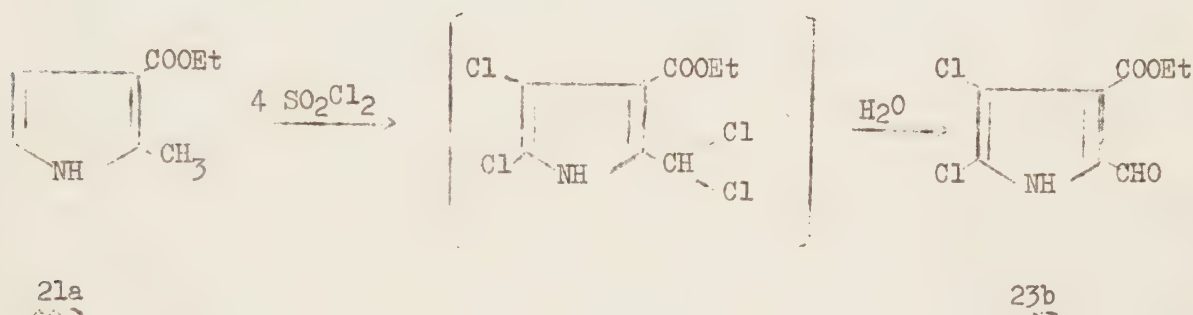
En 1911, ⁽¹⁹⁾ BENARY, par action de l' α β dichloréthyléther 19 sur l'acétylacétate d'éthyle en présence d'ammoniaque à 10 %, obtenait du méthyl-2 carbéthoxy-3 furanne 20a et du méthyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 21a.



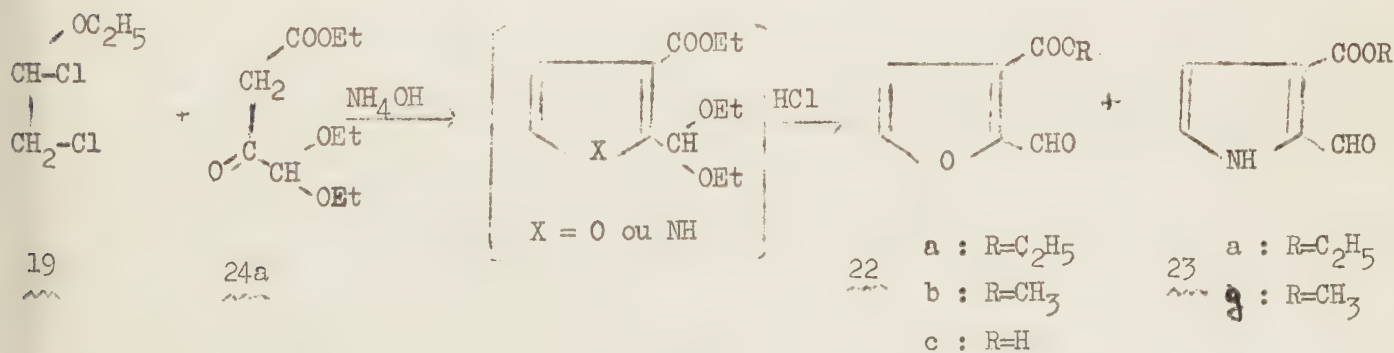
A partir de ces deux composés, préparés à cet effet, nous espérons obtenir le formyl-2 carbéthoxy-3 furanne 22a et le formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23a, nécessaires pour nos synthèses ultérieures, par oxydation ménagée de leur groupement méthyle.

Nos essais d'oxydation par l'anhydride sélénieux, les dérivés chromiques (chlorure et anhydride) et le nitrite d'isoamyle ont été infructueux : l'ester furannique 20a reste inchangé ou donne une faible quantité de produits mal définis,

tandis que le méthyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole se résinifie en majeure partie. Toutefois, le chlorure de sulfuryle dont on connaît l'aptitude à chlorer le noyau pyrrolique (20), le méthyle en 2 pyrroles (21) ou simultanément le méthyle en 2 et le noyau (22), nous a permis d'obtenir, par l'intermédiaire du dérivé dichlorométhylé dichloré correspondant facilement hydrolysable, le formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrole 23b.



Compte tenu de ces résultats, pour aboutir aux aldéhydes non substitués en 4 et en 5 désirés, nous avons appliqué la réaction de FEIST et BENARY, au diéthoxy-4,4 oxo-3 butanoate d'éthyle 24a. Nous avons ainsi obtenu, par l'intermédiaire de leurs acétals diéthyliques facilement hydrolysés en milieu acide, les formyl-2 carbéthoxy-3 furanne 22a et formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23a.



Cependant, les faibles rendements enregistrés lors des premiers essais avec le diéthoxy-4,4 oxo-3 butanoate d'éthyle et l' α -dichloréthyléther 19 nous ont incité à préciser les conditions optimales d'emploi de la réaction de FEIST et BENARY, en utilisant l'acétylacétate d'éthyle comme matière première. Ainsi:

1°) En utilisant les techniques décrites par SCOTT et JOHNSON⁽²³⁾ et GILMAN, BURTNER et SMITH⁽²⁴⁾ qui employaient respectivement la soude et la pyridine comme agents basiques, nous n'avons pu reproduire les rendements annoncés par ces auteurs. Peut-être leurs descriptions peu précises en sont-elles la cause, mais devant ces échecs, nous avons définitivement adopté l'emploi de l'ammoniaque conformément aux indications de BENARY.

2°) Etant donné les difficultés de préparation de l' α -dichloréthyléther (25 a,b) nous avons essayé de le remplacer par les acétates d' α -dichloréthyle 25a et d' α -dibrométhyle 25b, facilement obtenus par halogénéation de l'acétate de vinyle à basse température (26a,b). Nous avons constaté qu'avec ces deux dérivés dihalogénés, le rendement global de la réaction de FEIST et BENARY atteint alors 60 à 70%. De plus, le dérivé dichloré de l'acétate de vinyle favorise la formation de l'ester furannique 20a tandis que l'acétate d' α -dibrométhyle engendre une majorité du pyrrole correspondant 21a.

3°) Lorsqu'on remplace l'ammoniaque par de la méthylamine en solution aqueuse, on obtient avec l'acétate d' α -dichloréthyle 25a 9 à 10 % d'ester furannique 20a et 27 à 30 % de diméthyl-1,2 carbéthoxy-3 pyrrole 21b. Avec l'acétate dibromé 25b on obtient uniquement 50 % de ce dernier pyrrole et pas de furanne.

Le tableau A résume l'ensemble de ces résultats.

TABLEAU A

OR	a : R = C ₂ H ₅ , X = Cl
CH-X	b : R = COCH ₃ , X = Cl
CH ₂ -X	c : R = COCH ₃ , X = Br
	d : R = C ₂ H ₅ , X = Br

: Dérivé : halogène	: Base ammoniacale, concen- : tration dans l'eau	: Rendement % ester furannique	: Rendement % ester pyrrolique	: Rendement % : global	:
:	:	:	:	:	:
: a	: NH ₄ OH concentration 10 %	: 38	: 23	: 61	:
: b	: " " 10 %	: 39	: 31	: 70	:
: c	: " " 10 %	: 23	: 43	: 66	:
: d	: " " 10 %	: 29	: 30	: 59	:
: b	: CH ₃ NH ₂ " 18 %	: 9 - 10	: 28*	: 37-38	:
: c	: " " 18 %	: 0	: 50 *	: 50	:
: c	: " " 20 %	: 0	: 70	: 70 (27)**	:
:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:

* diméthyl-1,2, carbéthoxy-3 pyrrole 21b

* * dans ce cas, les auteurs japonais ont poursuivi la réaction pendant 30 minutes aux environs de 70°.

Ayant ainsi précisé de nouvelles conditions d'application de la réaction de FEIST et BENARY plus avantageuses que celles précédemment décrites, nous les avons transposées au cas du diéthoxy-4,4 oxo-3 butanoate d'éthyle 24a et du diméthoxy-4,4 oxo-3 butanoate de méthyle 24b.

Ainsi, tandis que le chlorure de sulfuryle nous avait permis d'obtenir le formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrole 23b puis à partir du diméthyl-1,2 carbéthoxy-3 pyrrole 21b le méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrole 23d, (qui se forme également par méthylation de l'aldéhyde 23b), la réaction de FEIST et BENARY, appliquée dans nos conditions, nous a fourni les aldéhydes fondamentaux voulus, parmi lesquels le formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23a qui a pu être substitué ultérieurement.

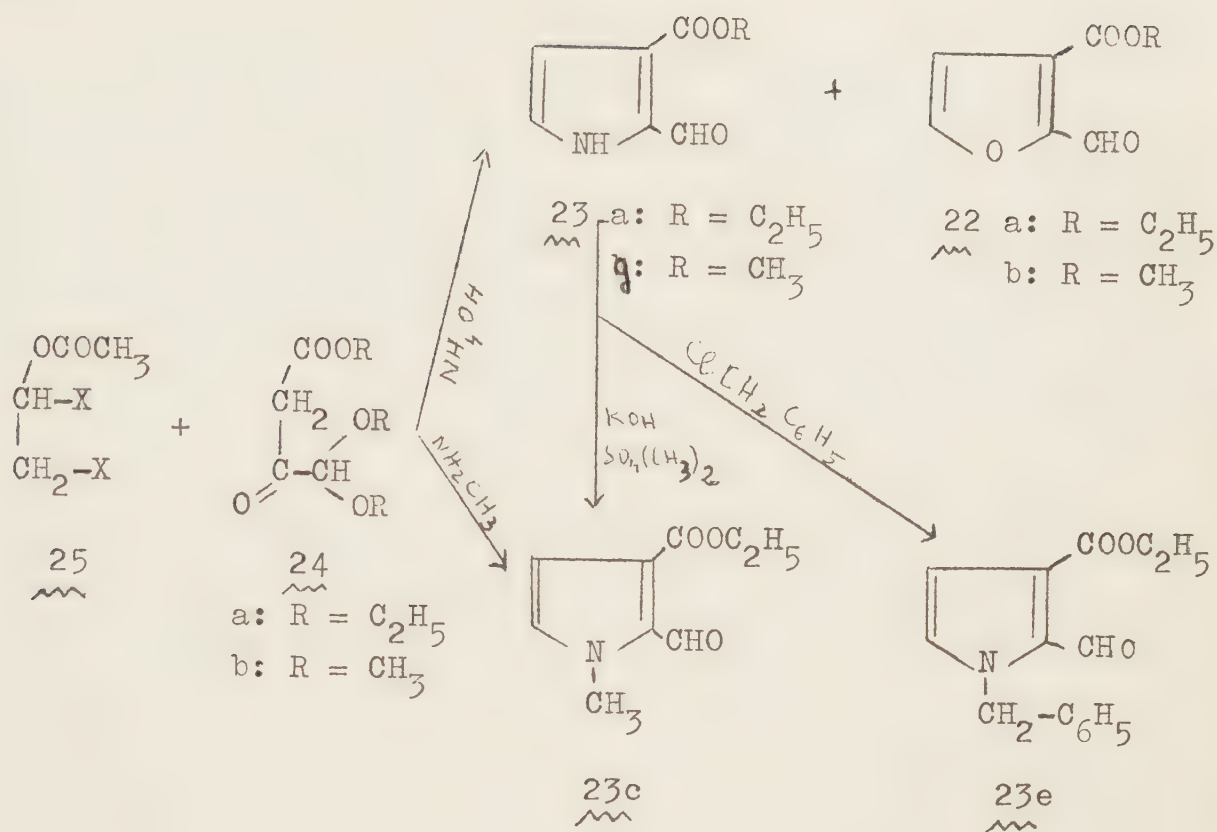
En présence d'ammoniaque à 10 % et avec l'acétate d' α β -dichloréthyle, la réaction fournit 29,5 % de formyl-2 carbéthoxy-3 furanne 22a et 7,5 % de formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23a ; ces rendements sont presque inversés lorsqu'on remplace le dérivé dichloré 25a par l'acétate d' α β -dibrométhyle 25b.

Lorsque la réaction entre le diéthoxyacétylacétate d'éthyle 24a et le dérivé dibromé 25b est effectuée en présence de méthylamine en solution aqueuse, on obtient uniquement 35 % de méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23c. On forme aussi ce dernier par méthylation du formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23a.

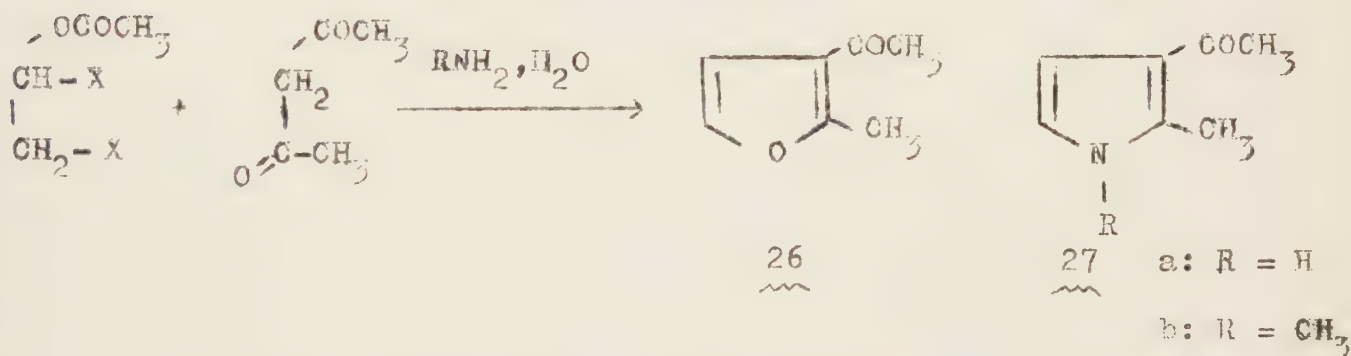
L'aldéhyde ester 23a réagit également avec le chlorure de benzyle en présence de terbutoxyde de potassium pour donner le benzyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23e.

Avec le diméthoxy-4,4 oxo-3 butanoate de méthyle 24b et l'acétate dibromé 25b en présence d'ammoniaque à 10 %, on obtient le formyl-2 carbonéthoxy-3 furanne 22b et le formyl-2 carbonéthoxy-3 pyrrole 23g.

Pour compléter la gamme de nos aldéhydes esters, nous avons fait réagir la monochloracétone sur l'ester cétonique 24a dans les conditions décrites par HURD et WILKINSON ⁽²⁸⁾. Le dérivé furannique attendu n'a pu être isolé mais nous avons obtenu avec un faible rendement, le formyl-2 carbéthoxy-3 méthyl-5 pyrrole 23f auquel nous attribuons cette structure par analogie avec celles des pyrroles habituellement formés avec la monochloracétone ^(28,29).



Ayant remarqué au cours de nos recherches bibliographiques, qu'aucun auteur n'avait envisagé l'extension de la réaction de FEIST et BENARY aux α -dicétones, il nous a semblé intéressant de voir si elle leur était applicable. Nous avons constaté que c'est bien le cas puisque l'acétylacétone réagit avec l'acétate d' α -dibrométhyle 25b dans l'ammoniaque pour donner 45 à 50 % de méthyl-2 acétyl-3 furanne 26a à côté d'une faible quantité (4 à 8 %) de méthyl-2 acétyl-3 pyrrole 27a.

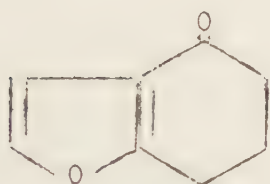


Ces composés sont caractérisés par leur 2,4 dinitrophénylhydrazone et pour le méthyl-2 acétyl-3 furanne par son oxydation en acide méthyl-2 furoïque-3 20b. Le méthyl-2 acétyl-3 furanne avait déjà été obtenu par une synthèse en 4 stades ⁽³⁰⁾. Par contre, le méthyl-2 acétyl-3 pyrrole donné par GONZALES et CASTRO-BRZICKI ⁽³¹⁾ comme fondant à 75°, semble nettement différent du notre qui fond à 90° et présente cependant les diverses caractéristiques voulues. Comme nous le verrons plus loin, nous avons d'ailleurs prouvé sa structure d'une façon irréfutable.

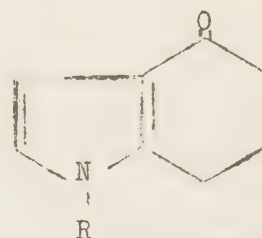
L' α -dichloréthyléther et l'acétate d' α -dichloréthyl fournissent également 50 % de méthyl-2 acétyl-3 furanne 26a mais pas de composé pyrrolique correspondant.

Le remplacement de l'ammoniaque par la méthylamine entraîne la formation exclusive de diméthyl-1,2 acétyl-3 pyrrole 27b avec des rendements variant de 20 à 25 %.

Appliquée à la cyclohexane dione 1,3, en présence d'ammoniaque à 10 % la même réaction fournit le mélange de tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 benzofuranne 28 (20%) et de tétra^{Hydro}-4,5,6,7 oxo-4 indole 29a (environ 2 %). On obtient 15 % de méthyl-1 tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 indole 29b en présence de méthylamine.



28

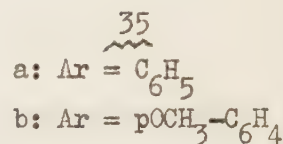
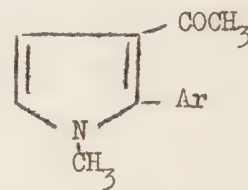
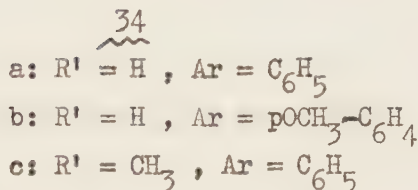
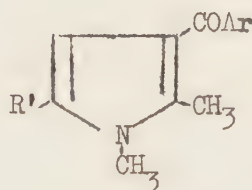
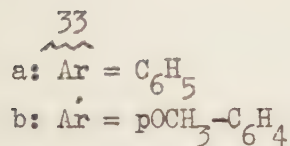
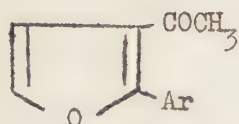
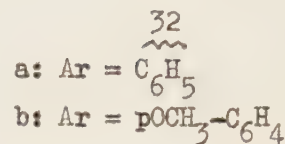
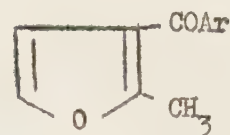
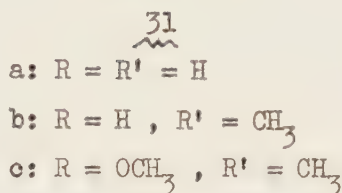
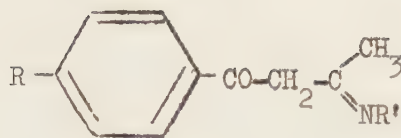
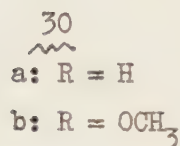
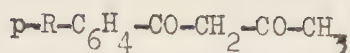


29

a : R = H

b : R = CH₃

Avec les dicétones dissymétriques telles que la benzoyl et l'anisoyl acétone 30a et 30b, la cyclisation peut, à priori, intervenir sur l'une ou l'autre des deux fonctions carbonyle de la dicétone et l'on peut attendre la formation de deux furannes et de deux pyrroles dans chaque cas. En fait, si avec l'ammoniaque nous avons pu isoler les deux furannes possibles et pas de pyrrole, avec la méthylamine, les pyrroles n'apparaissent que dans l'unique séquence qui dérive des monocétimines intermédiaires les plus probables c'est-à-dire les aryl-1 imino-3 butanones 31b et 31c que l'on isole bien en tant que sous-produits.



C'est ainsi qu'avec l'acétate d' $\alpha\beta$ -dichloréthyle et l'ammoniaque, la benzoylacétone donne 20 % d'un mélange contenant du phényl-2 acétyl-3 furanne 33a et du méthyl-2 benzoyl-3 furanne 32a. Ce dernier n'a pu être formé par synthèse selon FRIEDEL et CRAFTS entre le chlorure de méthyl-2 furoyl-3 et le benzène.

Selon la même technique, l'anisoylacétone donne 12 % de méthyl-2 (méthoxy-4' benzoyl)-3 furanne 32b à coté d'une faible quantité (3 %) de son isomère le (méthoxy-4' phényl)-2 acétyl-3 furanne 33b. Le furanne 32b a pu être obtenu par synthèse univoque, en faisant réagir le chlorure de méthyl-2 furoyl-3 sur l'anisol en présence de chlorure d'aluminium dans les conditions de la réaction de FRIEDEL et CRAFTS.

Enfin, lors des réactions des benzoyl et anisoyl acétone avec l'acétate d' $\alpha\beta$ -dibrométhyle en présence de méthylamine en solution aqueuse (même concentration que pour NH₄OH), on isole uniquement les diméthyl-1,2

benzoyl-3 pyrrole 34a (28 %) et diméthyl-1,2 (méthoxy-4' benzoyl)-3 pyrrole 34b (21 %). La comparaison de leurs spectres infra-rouge avec celui du triméthyl-1,2,5 benzoyl-3 pyrrole 34c préparé à partir du triméthyl-1,2,5 pyrrole (catalyseur Cl_4S_n) permet déjà de leur attribuer les formules avancées. Les transformations suivantes confirment cette structure.

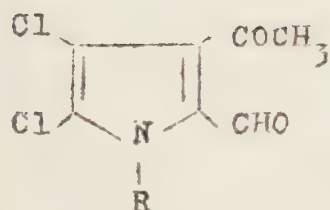
En traitant les pyrroles 27a, 27b, 34a et 34b par le chlorure de sulfuryle dans les conditions déjà mentionnées pour le méthyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole, on obtient respectivement :

le formyl-2 acétyl-3 dichloro-4,5 pyrrole 36a

le méthyl-1 formyl-2 acétyl-3 dichloro-4,5 pyrrole 36b

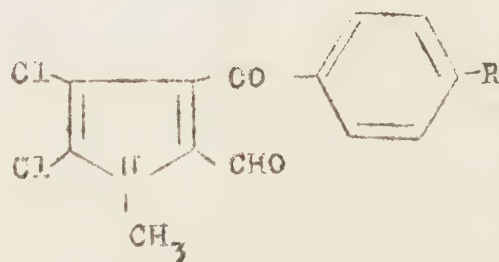
le méthyl-1 formyl-2 benzoyl-3 dichloro-4,5 pyrrole 37a

le méthyl-1 formyl-2 (méthoxy-4' benzoyl)-3 dichloro-4,5 pyrrole 37b.



36 a: R = H

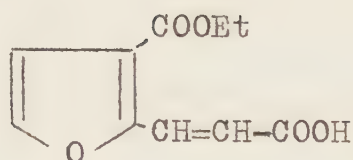
b: R = CH₃



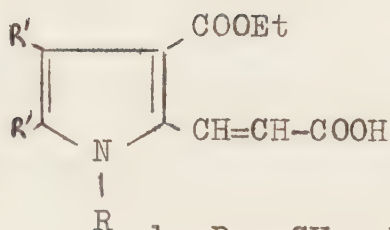
37 a: R = H

b: R = OCH₃

Les aldéhydes esters 22a, 23c, 23d et 23e ont été caractérisées par la formation des acides acryliques 39, 40b, 40c et 40d, qui se forment par condensation avec l'acide malonique selon la technique classique de CLAISEN (34a et b) et KNOEVENAGEL ⁽³⁵⁾. Les aldéhydes 22a, 23a, 23b, 23c, 23d, et 23e réagissent avec l'acide hippurique dans l'anhydride acétique pour donner les azlactones 41, 42a, 42b, 42c, 42d et 42e.



39



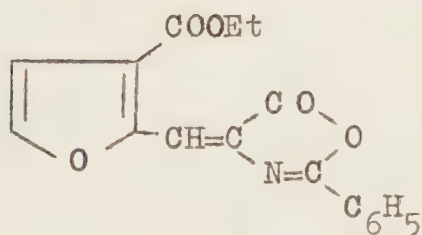
40

b: $R = CH_3$ $R' = H$

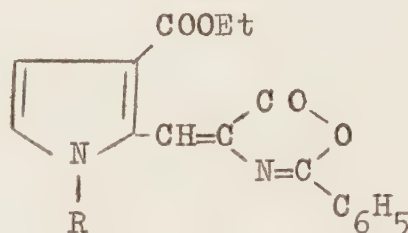
c: $R = CH_3$ $R' = Cl$

d: $R = CH_2-C_6H_5$ $R' = H$

De plus le formyl-2 carbéthoxy-3 furanne s'hydrolyse facilement en acide formyl-2 furoïque-3 22a. L'ester 22a a aussi été caractérisé par sa semicarbazone 38a, sa thiosemicarbazone 38b et sa phényl-hydrazone 38c.



41



42

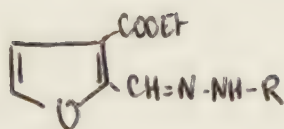
a: $R = CH_3$, $R' = H$

b: $R = H$, $R' = Cl$

c: $R = CH_3$, $R' = Cl$

d: $R = R' = H$

e: $R = CH_2-C_6H_5$, $R' = H$



38

a: $R = CONH_2$

b: $R = CSNH_2$

c: $R = C_6H_5$

THE HISTORY OF THE

— 1 —

I - PREPARATION DES DERIVES DIHALOGENES

D'-dichlorostyrolène a été préparé selon la technique de WILLMAN et GRAY (25a) modifiée par FUDOWIK (25b).

On effectue la réaction dans un erlenmeyer de 2 litres muni d'un réfrigérant à double circulation, d'un tube à injection de chlore, d'un thermomètre et irradié par une lampe U.V. NALDA 125 W. avec réflecteur. Sous agitation vigoureuse et en maintenant au reflux, par un bain thermostatique, les 600 g. d'éther éthylique anhydre préalablement introduit, le chlore est injecté à raison de 12 cm³ par seconde pendant 6 heures, en ayant soin de débiter l'halogène à la limite des deux phases liquide-gaz. Une à deux heures après le début de la réaction, on observe un dégagement d'acide chlorhydrique assez important qui a tendance à entraîner l'éther éthylique.

A la distillation, on élimine d'abord tout ce qui distille avant $Eb_{760}=130^{\circ}$, et recueille ensuite la fraction $Eb_{760}=130-145^{\circ}$ qui est constituée par une majorité du produit cherché. Ce dernier est purifié par rectification : $Eb_{15} = 43-45^{\circ}$.

Les rendements enregistrés varient de 220 à 440 g. (20-40 %) et n'ont jamais atteint ceux décrits par FUDOVIX. L'addition de la quantité théorique de chlore entraîne une baisse de rendement imputable à la formation d'une plus grande proportion de produits résinifiables.

L' α β -dibrométhyléther 19b s'obtient selon Organic Syntheses (36).

Les acétates d' α β -dichloroéthyle 25a et d' α β -dibrométhyle 25b ont été préparés par halogénéation de l'acétate de vinyle à température inférieure à 0°, sous bonne agitation, en y additionnant lentement, respectivement les quantités théoriques de chlore et de brome (26a et b). Alors que la chloration donne seulement de 25 à 35 % de 25a, la bromation s'effectue toujours avec un rendement en 25b supérieur à 65%.

II - PREPARATION DE DIETHOXY (et DIMETHOXY)-4,4 OXO-3 BUTANOATE d'ETHYLE (et de METHYLE).

- Diéthoxyacétate d'éthyle

Nous avons préparé ce composé d'après deux méthodes connues et mis au point une nouvelle technique pour l'obtenir dans de meilleures conditions. En effet :

a) La préparation donnée par ORGANIC SYNTHESIS⁽³⁷⁾ nécessite l'emploi d'assez grands volumes d'éthanol absolu pour obtenir des quantités relativement faibles de produit cherché (2,5 l. pour 100 g. de produit). Elle donne des rendements allant de 45 à 50 % par rapport à l'acide dichloracétique mis en oeuvre.

b) D'après la technique de WOHL et LANGE⁽³⁸⁾ qui utilisent de l'acide glyoxylique en solution aqueuse, il faut passer par le glyoxylate de calcium insoluble, le sécher, esterifier l'acide après l'avoir libéré dans le milieu ce qui conduit au diéthoxyacétate d'éthyle par une technique encore plus laborieuse que la précédente quoique avec des rendements plus satisfaisants.

c) En s'inspirant de cette dernière technique, et compte tenu du fait que l'acide glyoxylique cristallisé a été récemment commercialisé à un prix raisonnable, nous avons pu préparer de grosse quantité de diéthoxyacétate d'éthyle en procédant comme suit. On dissout 219 g. d'acide chlorhydrique sec dans 3 litres d'éthanol absolu

commercial et ajoute à la température ambiante 300 g. d'acide glyoxylique cristallisé (80 %). Après trois jours d'abandon à la température ambiante, on neutralise par un courant d'ammoniac en maintenant la température en dessous de 10°. Le chlorure d'ammonium est essoré et lavé à l'éther. Les solvants sont évaporés sous vide jusqu'à $E_b_{30\text{ mm}} = 30^\circ$, le précipité apparu de nouveau essoré, et le filtrat distillé à $E_b_{15} = 83-84^\circ$.

On obtient ainsi 425,5 g. (76 %) de diéthoxyacétate d'éthyle qui se présente sous forme d'un liquide incolore.

- Diméthoxyacétate de méthyle (39)

On le prépare suivant le même procédé avec le méthanol absolu commercial. Il distille à $E_b_{13} = 60-61^\circ$. Les rendements sont de l'ordre de 50%.

- Diéthoxy-4,4 oxo-3 butanoate d'éthyle 24a.

Ce composé est préparé selon JOHNSON et MIKESKA (40) par la réaction de Claisen entre le diéthoxyacétate d'éthyle précédent et l'acétate d'éthyle en présence de sodium.

Les rendements en produit pur, $E_b_{13-14} = 124 - 125^\circ$ varient de 65 à 75 %.

- Diméthoxy-4,4 oxo-3 butanoate de méthyle 24b (41)

On l'obtient dans les mêmes conditions que le précédent. Il distille à $E_b_{13} = 106 - 107^\circ$. Le rendement est de 50 %.

III - REACTIONS DE FEIST ET BENARY AVEC L'ACÉTYLACÉTATE D'ÉTHYLE

Technique normalisée : A 200 cc. d'ammoniaque ou de méthylamine à la concentration indiquée au tableau A, on ajoute en une seule fois et sous violente agitation, un mélange formé par 0,2 mole d'acétylacétate d'éthyle et 0,2 mole du dérivé dihalogéné.

La température du mélange réactionnel passe en quelques minutes de 15-20° à 70-95°, tandis que l'on observe une réaction parfois très vive. On abandonne pendant 30 minutes sous agitation en laissant revenir à la température ambiante. On refroidit à 0-5°, acidifie à pH = 1 par l'acide chlorhydrique, extrait au chloroforme, lave à l'eau, à la soude diluée froide et de nouveau à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage sur SO_4Na_2 , on évapore le solvant et distille.

A/ Avec l'ammoniaque on obtient :

1°) Le méthyl-2 carbéthoxy-3 furanne 20a, $\text{Eb}_{20} = 70-100^\circ$, que l'on rectifie à $\text{Eb}_{20} = 83-87^\circ$ ce qui est conforme à la littérature ⁽¹⁹⁾. Cet ester peut être hydrolysé en acide méthyl-2 furoïque-3 20b par la potasse alcoolique, élimination du solvant sous vide et acidification à froid par HCl. aiguilles incolores du cyclohexane $F = 101^\circ$, conforme à la littérature ⁽²⁴⁾.

2°) Le méthyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 21a, $\text{Eb}_{20} = 160-170^\circ$, qui cristallise et que l'on purifie par recristallisation dans l'éthanol dilué à 60 % à basse température puis dans le cyclohexane. Paillettes incolores $F = 78^\circ$ (littérature $F = 78-79^\circ$).

B/ Avec la méthylamine on isole :

1°) Une fraction qui distille sans palier à $\text{Eb}_{15} = 70-100^\circ$ et qui contient du méthyl-2 carbéthoxy-3 furanne dans le seul cas où la réaction est effectuée avec l'acétate d' α β -dichloréthyle. Cet ester est caractérisé en le saponifiant en acide méthyl-2 furoïque-3 20b.

2°) Le diméthyl-1,2 carbéthoxy-3 pyrrole 21b $\text{Eb}_{11} = 135^\circ$, $F = 23-24^\circ$ ce qui est en accord avec SHINOHARA et Coll. ⁽²⁷⁾

IV - PREPARATION DES FORMYL-2 CARBETHOXY (et CARBONETHOXY)-3 FURANNES et PYRROLES.

- Formyl-2 carbéthoxy-3 furanne 22a et formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23a

On ajoute à température ambiante, sous agitation et en une seule fois, un mélange de 0,2 mole de diéthoxy-4,4 oxo-3 butanoate d'éthyle et de 0,2 mole de dérivé dihalogéné à 200 cc. d'ammoniaque à 10 %. La température monte rapidement à 60-70°. On abandonne 5 minutes sous agitation, refroidit à 0° et additionne 100 cc. d'acide chlorhydrique concentré en maintenant la température en dessous de 20°. On continue l'agitation pendant 30 minutes à 10-20°, essore le solide formé (formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23a) et le lave avec un peu d'éthanol dilué froid. Le filtrat est extrait à l'éther et au chloroforme. Les couches organiques sont lavées séparément à l'eau, séchées sur SO_4Na_2 évaporées et le résidu distillé.

On obtient à $\text{Eb}_{13} = 120-136^\circ$ une fraction qui est constituée par le mélange de formyl-2 carbéthoxy-3 furanne 22a et de son acétal diéthylique non hydrolysé. On la reprend pendant 30 minutes, sous agitation et à froid, dans 50 cc d'eau et 50 cc d'acide chlorhydrique concentré. On essore le solide formé, le sèche et le distille à $\text{Eb}_{15} = 130-132^\circ$. Après recristallisation dans l'hexane ou l'éther de pétrole on obtient le formyl-2 carbéthoxy-3 furanne sous forme d'aiguilles incolores $F = 45-46^\circ$.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4 = 168$	Cal. %	C. 57,14	H. 4,76
	Tr.	56,90	4,66

Le tableau ci-après montre les variations des rendements en furanne 22a et pyrrole 23a en fonction de la nature du dérivé dihalogéné utilisé.

TABLEAU B

-:-:-:-:-

:Dérivé dihalogéné	: Aldéhyde furannique	: Aldéhyde pyrrolique	: Total
: - $\alpha\beta$ -dichloréthyl- éther	: 13,7 %	: 2,7 %	: 16,4 %
: - acétate d' $\alpha\beta$ - dichloréthyle	: 29,8 %	: 7,7 %	: 37,5 %
: - acétate d' $\alpha\beta$ - dibrométhyle	: 11,2 %	: 21,2 %	: 32,4 %

N.B. - Le formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole est presque entièrement décomposé si on le distille sous pression réduite.

- Avec le dérivé dibromé, pour avoir le maximum de pyrrole il est nécessaire de poursuivre la réaction pendant 30 minutes sous agitation avant d'acidifier.

Le formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole recristallise dans l'éthanol à -5° en aiguilles incolores, F = 118°5

$C_8H_9NO_3 = 167$ Cal. % : C 57,48 ; H 5,38 ; N 8,38.

Tr. 57,02 5,74 8,51

- Formyl-2 carbométhoxy-3 furanne 22b et formyl-2 carbométhoxy-3 pyrrole 23g

On met à réagir 70,4 g. (0,4 mole) de diméthoxy-4,4 oxo-3 butanoate de méthyle, 96,6 g. (0,4 mole) d'acétate d' $\alpha\beta$ -dibrométhyle dans 400 cc. d'ammoniaque à 10 % et traite comme dans le cas de la préparation des formyl-2 carbéthoxy-3 furanne et formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole.

Formyl-2 carbométhoxy-3 pyrrole 23g : aiguilles incolores (du cyclohexane + 10 % benzène) F = 129° (Rdt : 23,8 %)

$C_7H_7NO_3 = 153$	Cal. %	C. 54,90	; H. 4,57	; N. 9,15
Tr.		55,49	4,65	9,35

Formyl-2 carbométhoxy-3 furanne 22b : paillettes incolores (du cyclohexane) F = 80° (Rdt : 5,05 %)

$C_7H_6O_4 = 154$	Cal. %	C. 54,54	; H. 3,89
Tr.		54,80	4,22

- Méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23c

Méthode a : On ajoute à température ambiante et sous violente agitation, un mélange de 0,2 mole de diéthoxy-4,4 oxo-3 butanoate d'éthyle et de 0,2 mole d'acétate d' α β -dibrométhyle à 1,2 mole de méthylamine en solution dans 200 cc. d'eau. La réaction est vive et la température atteint rapidement plus de 90°. On abandonne 30 minutes sous agitation, refroidit à 0° et ajoute 100 cc. d'acide chlorhydrique concentré en maintenant la température en dessous de 20°. On continue l'agitation 30 minutes à 10-20°, essore le solide formé, le lave à l'eau froide, le sèche et le recristallise dans l'éther de pétrole ou l'hexane. On obtient 13 g. (36 %) d'aiguilles cotonneuses incolores F = 59°.

$C_9H_{11}NO_3 = 181$	Cal. %	: C 59,66	; H 6,07	; N 7,73
Tr.		59,74	6,34	7,75

N.B. - L'extraction des eaux-mères par divers solvants n'a pas fourni de formyl-2 carbéthoxy-3 furanne.

Méthode b : On dissout 1,1 g. de potasse dans 25 cc. de méthanol absolu et ajoute 3,34 g. de formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23a. Une fois le pyrrole dissous, on additionne, en dessous de 50°, 2,5 cc. de diméthylsulfate et abandonne 90 minutes

sous agitation. On concentre le méthanol, refroidit, dilue à l'eau et essore. On obtient 0,5 g., soit 13,8 % de méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23c. Le point de fusion mélangé avec le produit issu de la technique a n'est pas abaissé.

- Formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrole 23b

On ajoute goutte à goutte entre 0 et 5° et sous agitation, 108 g. de chlorure de sulfuryle fraîchement rectifié à 30,6 g. de méthyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole dissous dans 600 cc. d'éther éthylique anhydre. Après 64 heures d'abandon à température ambiante, on verse la solution éthérée sur de la glace pilée, décante l'éther, extrait la phase aqueuse à l'éther, lave les couches éthérées à l'eau et évapore le solvant sous vide au bain-marie.

Le résidu additionné de 400 cm³ d'eau chaude est soumis pendant une heure à l'action d'un courant de vapeur. On filtre à chaud, laisse refroidir et essore des aiguilles jaune-orangé. Pour épuiser le résidu insoluble de tout l'aldéhyde qu'il contient, il est nécessaire de le traiter 5 à 7 fois avec 2,5 litres d'eau bouillante. L'addition d'éthanol augmente le "rendement" de chaque opération, mais l'aldéhyde obtenu est moins pur. Une dernière recristallisation du produit sec dans le benzène fournit 27 g. (57 %) de paillettes jaunes, F = 134°.

$C_8H_7Cl_2NO_3 = 236$ Cal. % : C 40,67 ; H 2,96 ; N 5,93 ; Cl 30,08
Tr. 40,98 3,34 5,96 30,00

- Méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrole 23d

Méthode a : On dissout 1,1 g. de potasse dans 50 cc. de méthanol absolu et ajoute 4,72 g. du pyrrole précédent. Une fois ce dernier dissous, on additionne lentement et en-dessous de 50°, 2,5 cc. de diméthylsulfate. Après 90 minutes d'abandon à température ambiante, on concentre, dilue à l'eau et abandonne une nuit à - 5°.

On essore le solide formé, le sèche et le recristallise dans l'éther de pétrole. On obtient 3,1 g. soit 62 %, d'aiguilles incolores, F = 53°.

$C_9H_9ClNO_3 = 250$ Cal. % C 43,20 ; H 3,60 ; N 5,60 ; Cl 28,40
Tr. 43,04 3,41 5,88 28,25

Méthode b : Par chloration du diméthyl-1,2 carbéthoxy-3 pyrrole par le chlorure de sulfuryle dans les conditions déjà décrites. On obtient le même composé avec des rendements de 65 %.

- Préparation du benzyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23e

A une solution de tertiobutylate de potassium (9,6 g. de potassium dans 200 cc. d'alcool tert-butylque) on ajoute 41,6 g. de formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole. On agite une heure à température ambiante et ajoute 34,5 g. de chlorure de benzyle. Après une nuit de reflux, on élimine l'alcool tert-butylque au bain-marie sous vide, ajoute de l'eau, extrait au chloroforme, lave la couche chloroformique à l'eau, la sèche sur $30Na_2$ et l'évapore sous vide. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol. On obtient 46,9 g. (73,2 %) d'aiguilles incolores, F, = 47°.

$C_{15}H_{15}NO_3 = 257$ Cal % C 70,03 ; H 5,83 ; N 5,44
Tr. 70,30 6,03 5,32

- Formyl-2 carbéthoxy-3 méthyl-5 pyrrole 23f

En refroidissant le ballon réactionnel par un bain de glace, on fait passer pendant 2 heures et sous bonne agitation, un courant d'ammoniac sec dans le mélange formé de 54,5 g. de diéthoxy-4,4 oxo-3 butanoate d'éthyle, 23,2 g. de monochloracétone fraîchement rectifiée et 100 cc. d'éther éthylique sec. On essore un solide, le lave à l'éther et verse dans l'eau. La couche organique est décantée et lavée à l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à neutralité puis à l'eau. L'évaporation du solvant, suivie de la distillation du résidu, ne fournit pas le furanne attendu.

Les eaux-mères, dans lesquelles on dissout le solide essoré, sont acidifiées à pH = 1. Après une heure à température ambiante, on les extrait au chloroforme. Le résidu de l'évaporation du solvant est repris dans le méthanol, filtré en présence de noir et refroidi à -5° , pour donner 2 g. (4,4 %) d'aiguilles cotonneuses incolores $F = 108-109^{\circ}$.

$C_9H_{11}NO_3 = 181$ Cal % C 59,66 ; H 6,07 ; N 7,73
Tr. 59,44 6,33 7,86

V - REACTIONS ENTRE LES ETHERS OU ESTERS ETHYLIQUES α -DIPHALOGENES ET LES β -DICTONES EN PRESENCE D'AMMONIAQUE OU DE METHYLAMINE.

- Méthyl-2 acétyl-3 furanne 26

A 200 cc. d'ammoniaque à 10 %, on ajoute 20 g. (0,2 mole) d'acétylacétone et agite 5 minutes à la température ambiante. Sous bonne agitation, on additionne en une seule fois, 31,5 g. (0,2 mole) d'acétate d' α -dichloroéthyle. La température du mélange réactionnel atteint rapidement $80-85^{\circ}$. On continue l'agitation pendant 30 minutes en laissant revenir à température ambiante, ajoute de la glace pour refroidir aux environs de 0° , acidifie par l'acide chlorhydrique, extrait au chloroforme, lave la couche organique à l'eau, à la soude diluée froide et de nouveau à l'eau jusqu'à neutralité. La phase organique est alors séchée sur SO_4Na_2 , le solvant évaporé sous vide et le résidu distillé.

On obtient ainsi 12,8 gr. (soit 51,6 %) d'un liquide qui brunit assez rapidement au contact de l'air, $Eb_{750} = 175-177^{\circ}$, $Eb_{20} = 75-78^{\circ}$, $n_{22^{\circ}5} = 1,493$.

$C_7H_8O_2 = 124$ Cal. % : C 67,74 ; 6,45
Tr. 67,35 6,86

Le spectre infrarouge de ce composé présente à 3.600 et 3.510 cm^{-1} deux maximum faibles (10 % d'absorption) dûs à une impureté que nous n'avons pas réussi à éliminer par divers traitements *.

Cependant, sa D.N.P., $F = 205-206^\circ$, et le fait qu'il soit dégradé en acide méthyl-2 furoïque-3 20b par l'hypochlorite de sodium prouve qu'il est conforme à la littérature (30).

Avec 1' α -dichloréthyléther (28,4 g., 0,2 mole) et dans les mêmes conditions que ci-dessus, on obtient 11,8 g. (47,5 %) de méthyl-2 acétyl-3 furanne.

-Méthyl-2 acétyl-3 pyrrole 27a

Acôté de 9 à 10,5 g. (36-42 %) de méthyl-2 acétyl-3 furanne, on obtient 1 à 2 g. (4 à 8 %) de méthyl-2 acétyl-3 pyrrole quand, pour les mêmes proportions molaires, on remplace le dérivé dichloré de l'expérience précédente par 49 g. (0,2 mole) d'acétate d' α -dibrométhyle. Si l'on poursuit la réaction en maintenant le mélange à reflux pendant 30 minutes, on obtient seulement 21 % de furanne tandis que le rendement en pyrrole 27a atteint 20 %. $E_b_{15} = 175-180^\circ$. Recristallisé plusieurs fois dans le mélange de cyclohexane et de 20 à 30 % de benzène, il forme des aiguilles incolores $F = 89-90^\circ$, alors que GONZALES et CASTRO-BRZEZICKI (31a) indiquent $F = 75^\circ$.

$C_7H_9NO = 123$ Cal. % : C 68,29 ; H 7,31 ; N 11,38

Tr. 68,54 7,49 11,30

* Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrographe Perkin-Elmer à double faisceau modèle 21, muni d'un prisme de NaCl. Les échantillons liquides ont été observés sous 0,04 mm. d'épaisseur et entre lamelles. Les échantillons solides l'ont été soit à l'état recristallisé après fusion, soit pastillés (1 mg. de substance pour 600 mg. de KBr. Sauf pour les composés 29a et 29b où le chloroforme s'est avéré nécessaire, les dilutions ont été faites dans le tétrachlorure de carbone et les solutions observées sous 1 mm. d'épaisseur.

D.N.P. : Fines aiguilles brun-violacé (de l'acétate d'éthyle).

F = 242°.

$C_{13}H_{13}N_5O_4 = 303$ Calc.% : C 51,48 ; H 4,29 ; N 23,10
Tr. 51,20 4,49 23,25

Le spectre infrarouge du composé 27a à l'état solide présente les bandes ν 9 (ν NH) (nomenclature de LORD (32a)) à 3.200 cm^{-1} tandis que ν C = O se lit à 1.645 cm^{-1} . Le spectre de sa solution 0,01 N. est considérablement modifié et révèle que le produit cristallisé présente des associations intermoléculaires. En effet, à cette dilution, les fréquences des bandes croissent : ν 9 jusqu'à 3.460 cm^{-1} et ν C = O jusqu'à 1.670 cm^{-1} . On remarque alors un aplatissement considérable, allant quelques fois jusqu'à la disparition des bandes dues aux vibrations CH et aux vibrations du noyau, au profit de celles caractéristiques des substituants.

- Diméthyl-1,2 acétyl-3 pyrrole 27b

Se forme à partir de 20 g. (0,2 mole) d'acétylacétone dans 200 cc. de méthylamine en solution aqueuse à 18,5 % (1,2 mole) et de 49 g. (0,2 mole) d'acétate d' α (β)-dibromoéthyle. La réaction est très vive, la prolongation de celle-ci pendant 30 minutes au reflux n'améliore que très faiblement les rendements et le traitement s'effectue comme dans les cas précédents. Eb₁₇ = 130-135°. Recristallise dans le mélange cyclohexane-éther de pétrole puis dans l'hexane. Rendement : 6,2 g. (22,9 %) Aiguilles incolores, F = 66°.

$C_{11}H_{11}NO = 137$ Calc. % : C 70,07 ; H 8,02 ; N 10,21
Tr. 70,24 8,10 10,08

D.N.P. Paillettes brun-foncé (de l'acétate d'éthyle) F = 256°

$C_{14}H_{15}N_5O_4 = 317$ Calc. % C 52,99 ; H 4,73 ; N 22,08
Tr. 52,71 4,65 22,10

Spectre IR de 27b à l'état solide ; fréquence $C = O$ à 1.660 cm^{-1} . Ce composé ne présente pas d'associations intermoléculaires puisqu'une dilution à 0,05 M. ne modifie pas les fréquences des maximum.

- Tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 benzofuranne 28

Pour 200 cc. d'ammoniaque à 8,5 % on utilise 22,4 g. (0,2 mole) de cyclohexanedione-1,3 et 31,5 g. (0,2 mole) d'acétate d'1,2-dichloroéthyle. En traitant comme dans le cas de l'acétylacétone, on obtient 8 g. (soit 29,8 %) d'un liquide $Eb_{16} = 115-118^\circ$, $n_{23^\circ} = 1,5371$ qui, d'abord incolore, brunit assez rapidement au contact de l'air. Son spectre infrarouge permet de mesurer la fréquence $C = O$ à 1.675 cm^{-1} .

$C_8H_8O_2 = 136$ Calc. % : C 70,58 ; H 5,86

Tr. 70,71 6,04

D.N.P. microcristaux rouges (de l'acétate d'éthyle) $F = 241^\circ$.

$C_{14}H_{12}N_4O_5 = 316$ Calc. % : C 53,16 ; H 3,79 ; N 17,72

Tr. 53,14 4,05 17,85

- Tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 indole 29a

Lorsque dans l'expérience précédente on remplace le dérivé dichloré par l'acétate d'1,2-dibromoéthyle, on forme seulement des traces de cette cétone et 5 g. (18,3 %) du composé 28. Par contre, à côté de 12 % de tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 benzofuranne 28, on en obtient environ 0,7 g. (2 %) si l'on emploie, avec le dérivé bromé 25b, de l'ammoniaque à 20 %. Fraction $Eb_{18} = 130-230^\circ$, que l'on recristallise deux fois dans le benzène en présence de noir animal pour former des microcristaux beiges, $F = 187-188^\circ$. STETTER et LAUTERBACH ^(31b) donnent $F = 188-190^\circ$.

$C_8H_9NO = 135$ Calc. % : C 71,11 ; H 6,66 ; N 10,37

Tr. 71,25 6,70 10,53

Le spectre infrarouge de ce composé présente une bande OH (vraisemblablement énolique) à 3.060 cm^{-1} et une très forte bande de vibration de valence ν C = C à 1.660 cm^{-1} caractéristique des liaisons éthyléniques tétrasubstituées. Ce composé présente en outre d'assez fortes liaisons intermoléculaires puisque la dilution à 0,05 M. augmente les fréquences suivantes : ν NH passe de 3.150 à 3.420 cm^{-1} , ν OH de 3.060 à 3.250 cm^{-1} et ν C=O de 1.625 à 1.650 cm^{-1} .

- Méthyl-1 tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 indole 29b

On met en oeuvre 200 cm^3 de méthylamine en solution aqueuse à 20%, 28 g. (0,25 mole) de cyclohexanedione-1,3 et 63 g. (0,25 mole) de l'acétate dibromé 25b. Le mélange réactionnel est maintenu 30 minutes sous agitation, porté ensuite au reflux pendant 30 minutes supplémentaires et traité selon l'usage. Cela fournit un composé $\text{Eb}_{16} = 195-200^\circ$, qui se solidifie et recristallise dans le mélange de cyclohexane et de 25% de benzène pour donner 10 g. (26,8 %) d'aiguilles incolores $F = 84-85^\circ$, conforme à la littérature (31b).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO} = 149$ Calc. % : C 72,47 ; H 7,38 ; N 9,38

Tr. 72,56 7,65 9,60

D.N.P. : Paillettes rouge-foncé (de l'acétate d'éthyle) $F = 221^\circ$

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4 = 329$ Cal. % : C 54,71 ; H 4,55 ; N 21,27

Tr. 54,71 4,27 21,60

Pour cette dernière cétone, on mesure ν OH à 3.400 cm^{-1} , ν C = O à 1.650 cm^{-1} et ν C = C à 1.665 cm^{-1} , mais il ne se forme pas d'associations intermoléculaires puisque la dilution n'apporte aucun changement à la fréquence des bandes.

- Méthyl-2 benzoyl-3 furanne 32a et phényl-2 acétyl-3 furanne 33a

En laissant agiter le mélange pendant 5 minutes à la température ambiante, on dissout 32,4 g. (0,2 mole) de benzoylacétone dans 200 cc. d'ammoniaque à 10 %. On additionne en une seule fois 31,5 g. d'acétate d' α -dichloroéthyle 25a et la température monte à 60° en 5 minutes. Après 30 minutes sous agitation, on refroidit, acidifie et extrait au chloroforme. On lave à l'eau, à la soude et de nouveau à l'eau. Après avoir traité selon l'usage, on obtient à $E_b_{22} = 156-162^\circ$, 7,5 g. (20 %) d'un liquide visqueux ambré, $n_{25^\circ} = 1,5874$.

$C_{12}H_{10}O_2 = 186$	Calc. %	: C	77,41	; H	5,37
	Tr.		77,51		5,71

Le spectre infrarouge de ce composé montre qu'il est formé d'un mélange des deux furannes isomères 32a et 33a. En effet, on mesure les fréquences de valence $C = O$ du $CO-CH_3$ et du $CO-C_6H_5$ respectivement à 1.678 et 1.650 cm^{-1} . Le dosage de chacun des isomères s'est toutefois avéré impossible puisque nous n'avons pu obtenir 32a ou 33a par synthèse univoque.

- Phényl-1 imino-3 butanone-1 (cétimine 31a)

A côté de 3,8 à 4 g. (10%) du mélange des furannes ci-dessus, on forme une petite quantité de ce produit lorsque dans l'expérience précédente on remplace l'acétate 25a par l'acétate d' α -dibromoéthyle 25b. On l'isole à partir de la fraction $E_b_{1-2} = 100-145^\circ$ par cristallisation dans le mélange de cyclohexane et de 15 % de benzène. Paillettes incolores, $F = 144^\circ$. La littérature (33a) indique $F = 143^\circ$.

$C_{10}H_{11}NO = 161$	Calc. %	: C	74,52	; H	6,83	; N	8,69
	Tr.		74,79		7,07		8,45

- Méthyl-2 (méthoxy-4' benzoyl)-3 furanne 32b

Se forme à côté de son isomère 33b en faisant réagir 0,2 mole (38,4 g.)

d'anisoylacétone en solution dans 200 cm³ d'ammoniaque à 10 % avec 0,2 mole d'acétate d' α β -dichloroéthyle. Après le traitement habituel, on obtient un produit $E_b_{22} = 170-215^\circ$, dont le spectre infra-rouge correspond à celui du mélange des deux isomères 32b et 33b. Il présente en effet, pour la vibration C = O, deux maximum d'absorption bien séparés à 1.648 et 1.680 cm⁻¹ que nous attribuons respectivement aux groupements carbonyles de 32b et de 33b. D'après ce spectre, ce mélange contient 70 % de 32b pour 30 % de 33b.

Le méthyl-2 (méthoxy-4' benzoyl)-3 furanne 32b est isolé à partir de ce mélange en recristallisant deux fois dans l'hexane. Aiguilles incolores, (2,6 g. soit 12 %), F = 71°.

$C_{13}H_{12}O_3 = 216$ Calc % : C 72,22 ; H 5,55
Tr. 71,89 5,83

Son spectre infra-rouge, identique à celui du produit préparé par synthèse univoque, présente la bande C = O à 1.645 cm⁻¹, fréquence conforme à celle que nous avons reconnue sur le spectre du mélange d'isomères comme lui appartenant. La comparaison de ce spectre 32b et de celui du mélange initial (32b-33b) montre que : le nombre des bandes varie très peu, leurs fréquences présentent des écarts très faibles (quelques cm⁻¹), seules leurs intensités relatives sont très différentes.

- (Méthoxy-4' phényl-2 acétyl)-3 furanne 33b

Après concentration des eaux-mères de cristallisation du précédent suivie de distillation, on obtient un liquide huileux jaune, $E_b_{23} = 210-214^\circ$, $n_{25^\circ} = 1,6020$

$C_{13}H_{12}O_2 = 216$ Calc. % C 72,22 ; H 5,55
Tr. 71,93 5,79

qui contient encore du furanne 32b. En effet, son spectre infra-rouge met en évidence les proportions suivantes : 70 % de 33b pour 30 % de 32b.

- Diméthyl-1,2 benzoyl-3 pyrrole 31a

A 400 cm³ de méthylamine en solution aqueuse à 18,5 % (2,4 moles) on additionne 64,8 g. (0,4 mole) de benzoylacétone finement pulvérisée et agite jusqu'à dissolution totale. On ajoute aussitôt 110 g. (0,4 mole) d'acétate d' α -dibromo-éthyle et observe une réaction assez vive qu'on laisse se poursuivre pendant 30 minutes. On refroidit, acidifie par 200 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et essore le précipité apparu progressivement. On le dissout dans le benzène, lave la couche organique à la soude diluée, à l'eau jusqu'à neutralité, puis sèche sur SO₄Na₂ et évapore le solvant. Eb₁₁ = 199-200°. Recristallise dans le cyclohexane en gros prismes incolores, F = 76°. Le rendement est de 22,1 g. soit 27,7 %.

C ₁₃ H ₁₃ NO = 199	Calc. %	C 78,39	H 6,53	N 7,03
Tr.		78,23	6,72	7,32

D.N.P. : paillettes rouge-grenat (de l'acétate d'éthyle) F = 231°

C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₄ = 379	Calc. %	C 60,15	H 4,48	N 18,46
Tr.		59,62	4,89	18,75

- Phényl-1 N-méthylimino-3 butanone-1 31b

Si, au cours de l'expérience précédente, on acidifie seulement à pH = 2-3, l'extraction au benzène ou au chloroforme fournit après tous les traitements habituels, un mélange du pyrrole 31a et de la cétimine 31b qui distille sans palier entre 180 et 210° sous 18 mm. Par cristallisation fractionnée de la partie Eb₁₇ = 180-200°, on isole néanmoins jusqu'à 12 % de paillettes incolores, F = 72°, qui constituent la fraction la moins soluble dans l'hexane. Ce composé est identique à celui de la littérature (33b).

$C_{11}H_{13}NO = 175$ Calc. % C 75,92 ; H 7,42 ; N 8,00
Tr. 76,41 7,33 7,78

- Diméthyl-1,2 (méthoxy-4' benzoyl)-3 pyrrole 34b

Avec 76,8 g. (0,4 mole) d'anisoylacétone et dans des conditions identiques à celles utilisées pour la formation du pyrrole 34a, à la distillation on obtient un produit $Eb_{10} = 232-233^{\circ}$, qui cristallise dans le cyclohexane en aiguilles incolores, $F = 80^{\circ}$. Rendement : 19,3 g. soit 21 %.

$C_{14}H_{15}NO_2 = 229$ Calc. % C 73,36 ; H 6,55 ; N 6,11
Tr. 73,49 6,78 6,29

- (méthoxy-4' phényl)-1 N-méthylimino-3 butanone-1 (cétimine 31c)

Par neutralisation des eaux-mères chlorhydriques dont a été extrait le composé précédent, on libère cette cétimine et régénère de 5 à 10 % d'anisoylacétone provenant de son hydrolyse. On extrait au chloroforme, lave à l'eau, à la soude diluée pour éliminer l'anisoylacétone et de nouveau à l'eau. A la distillation on obtient ainsi une fraction $Eb_{10} = 200-225^{\circ}$, qui fournit 5,5 à 10 g. (7 à 12 %) de paillettes jaunâtres par recristallisation dans le mélange de cyclohexane et de 20 % de benzène en présence d' noir animal, puis dans le méthanol à basse température, $F = 96-97^{\circ}$. (Dans l'hexane, on obtient une forme de ce produit $F = 86^{\circ}$, qui se resolidifie pour fondre de nouveau à $96-97^{\circ}$).

On obtient le même composé en faisant réagir la méthylamine en solution aqueuse sur l'anisoylacétone.

$C_{12}H_{15}NO_2 = 205$ Calc. % C 70,24 ; H 7,31 ; N 6,82
Tr. 70,51 7,09 6,91

VI - DERIVES DE CARACTERISATION ET D'IDENTIFICATION

a. - Essais d'obtention du méthyl-2 benzoyl-3 furanne 32a

Nous n'avons pas réussi à obtenir ce composé par réaction de FRIEDEL et CRAFTS entre le chlorure de méthyl-2 furoyle-3 et le benzène en présence de chlorure d'aluminium, que le solvant soit le benzène lui-même ou le sulfure de carbone. Même en inversant l'ordre d'addition des réactifs, on n'isole aucun produit défini.

Quant à la réaction entre le même chlorure d'acide et le dérivé cadrié formé par double décomposition du bromure de phényl-magnésium avec le chlorure de cadmium, elle ne conduit pas au produit cherché.

- Méthyl-2 (méthoxy-4' benzoyl)-3 furanne 32b

Le mélange formé par 150 cm³ de sulfure de carbone, 10 g. d'anisole et 11,5 g. du chlorure de méthyl-2 furoyle-3 est refroidi à 0° sous agitation. En une seule fois, on ajoute 11,3 g. de Cl₃Al et on poursuit l'agitation à 0° pendant une heure. On abandonne pendant 7 heures à la température ambiante et décompose en versant dans 400 cm³ d'acide chlorhydrique 0,5 N. On extrait au chloroforme, lave la couche organique à l'eau, à la soude diluée et de nouveau à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur SO₄Na₂, évapore le solvant et distille le résidu: Eb₂₃ = 190-230° puis Eb₂₃ = 200-204°. Le produit se solidifie et on le recristallise deux fois dans l'hexane. Rendement : 9,5 g. (14 %). Aiguilles incolores, F = 71° identique au composé isolé précédemment (F mélangé non abaissé, spectre IR superposable) .

La poursuite de la distillation fournit un second produit Eb₂₃ = 287-290°, dont nous n'avons pas approfondi l'étude. Toutefois, il nous semble bon de noter que lors des essais réalisés dans d'autres conditions (temps de réaction de 20 heures,

inversion de l'ordre d'addition chlorure d'acide-Cl₃Al) nous avons enregistré des rendements nettement plus faibles en produit cherché et obtenu corrélativement une plus grande proportion du composé à haut point d'ébullition.

- Triméthyl-1,2,5 benzoyl-3 pyrrole 34c

Un mélange formé par 200 cm³ de benzène séché sur sodium, 14,1 g. de chlorure de benzoyle et 21,8 g. de triméthyl-1,2,5 pyrrole, est refroidi sous agitation aux environs de 0°. En maintenant la température en dessous de 4°, on ajoute goutte à goutte, en 30 minutes, 26,1 g. de chlorure stannique et abandonne sous agitation pendant une heure, toujours à la même température. On verse ensuite sur 100 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, agite mécaniquement jusqu'à parfaite décomposition du complexe et traite selon l'usage.

Eb₂₂ = 230-235°. On recristallise successivement dans l'hexane en présence de noir animal, dans très peu de méthanol à basse température et de nouveau dans l'hexane en présence de noir. On obtient ainsi 4,4 g. (soit 20,7 % par rapport au chlorure de benzoyle) de gros prismes incolores F = 83-84°.

C ₁₄ H ₁₅ NO = 213	Calc. %	C 78,87	; H 7,04	; N 6,57
Tr.		78,84	7,14	6,70

- Formyl-2 acétyl-3 dichloro-4,5 pyrrole 36a

On dissout 12,3 g. (0,1 mole) de méthyl-2 acétyl-3 pyrrole dans 300 cm³ d'éther anhydre. Sous bonne agitation, on refroidit à 0° et ajoute, goutte à goutte 54 g. (0,4 mole) de chlorure de sulfuryle fraîchement rectifié. Pendant toute la durée de l'addition, la température est maintenue à 0° par un bain réfrigérant. On laisse la réaction se poursuivre à température ambiante pendant 18 heures, verse sur de la glace pilée, décante la couche éthérée et extrait la phase aqueuse à l'éther.

Les couches étherées sont lavées plusieurs fois à l'eau, séchées sur SO_4Na_2 et le solvant évaporé au bain-marie sous vide. Le résidu, additionné de 300 cm^3 d'eau, est soumis à l'action d'un courant de vapeur pendant une heure. On filtre à chaud et reprend le résidu par 200 cm^3 d'eau + 40 cm^3 d'éthanol à l'ébullition. Après avoir refroidi, on essore le solide formé, le sèche et le recristallise dans le benzène en présence de noir. En purifiant une dernière fois par sublimation, on obtient 2,2 g. (10,6 %) de formyl-2 acétyl-3 dichloro-4,5 pyrrole en fines aiguilles incolores :
F = 200-203°.

$\text{C}_7\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}_2 = 206$	Cal. %	C 40,77	H 2,42	N 6,79	Cl 34,46
	Tr.	41,54	2,33	6,44	34,20

- méthyl-1 formyl-2 acétyl-3 dichloro-4,5 pyrrole 36b

On emploie la même technique et les mêmes proportions molaires que dans le cas précédent.

Après 18 heures d'abandon à température ambiante, il se forme un précipité que l'on essore et recristallise dans le cyclohexane en paillettes incolores F = 138°. L'analyse centésimale de ce composé correspond à un produit tétrachlore qui pourrait être le méthyl-1 chlorométhyl-2 chloracétyl-3 dichloro-4,5 pyrrole puisque son "hydrolyse" ne fournit pas le pyrrole 36b.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_4\text{NO} = 275$	Cal. %	C 34,90	H 2,54	N 5,09	Cl 51,63
	Tr.	35,09	2,24	5,19	51,30

Après avoir éliminé ce précipité insoluble, on poursuit le traitement comme dans le cas précédent. Toutefois, le méthyl-1 formyl-2 acétyl-3 dichloro-4,5 pyrrole s'entraîne à la vapeur. Après l'avoir ainsi séparé d'une petite quantité de résines, on essore, sèche et le recristallise dans le cyclohexane en paillettes incolores, F = 114°. Le rendement est de 43 %.

$C_8H_7ClNO_2 = 220$	Cal. %	C 43,63	H 3,18	N 6,36	Cl 32,27
Tr.		43,62	3,18	6,55	31,64

- Méthyl-1 formyl-2 benzoyl-3 dichloro-4,5 pyrrole 37a

On emploie la même technique que ci-dessus.

On laisse refroidir le ballon d'entraînement, essore le solide formé et le recristallise dans l'éthanol en présence de noir. On obtient 58,7 % d'aiguilles cotonneuses crème-clair : F = 116°.

$C_{13}H_9Cl_2NO_2 = 282$	Cal. %	C 55,31	H 3,19	N 4,98	Cl 25,17
Tr.		55,47	3,22	4,82	24,85

- Méthyl-1 formyl-2 (méthoxy-1' benzoyl)-3 dichloro-4,5 pyrrole 37b

En employant le même procédé, on obtient 77,7 % d'aiguilles cotonneuses incolores F = 134-135°.

$C_{14}H_{11}Cl_2NO_3 = 312$	Cal. %	C 53,84	H 3,52	N 4,48	Cl 22,75
Tr.		53,81	3,73	4,52	22,70

- Acides acryliques 39, 40b, 40c, et 40d (Tableau C.)

Technique générale

On mélange 0,02 mole de l'aldéhyde-ester, 4,16 g. (0,04 mole) d'acide malonique, 30 cm³ de pyridine et 0,5 cm³ de pipéridine. On chauffe une heure au bain-marie en commençant la réaction à température ambiante, puis porte au reflux de la pyridine pendant 3 heures. Après une nuit d'abandon à température ambiante, on verse dans l'eau, acidifie par l'acide chlorhydrique et essore le précipité obtenu. La purification est effectuée selon les indications portées en renvoi au tableau C.

TABIEAU C
-:-:-:-:-

Acide obtenu	Formule brute	#	Rdt%	Pt-P°	Analyse							
					Calculée				Trouvée			
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
39	$C_{10}H_{10}O_5$	a	71,5	173	57,14	4,76			57,52	4,75		
40b	$C_{11}H_{13}NO_4$	b	40,5	212	59,19	5,82	6,27		59,60	6,13	6,80	
40c	$C_{11}H_{11}ClNO_4$	c	26	193	45,20	3,76	4,79	24,31	45,06	3,72	4,79	24,28
40d	$C_{17}H_{17}NO_4$	a	45	167	68,22	5,68	4,68		68,25	5,75	4,90	

N.B. * Méthodes de purification - a : dans l'éthanol à basse température - b : a + noir animal. - c : traite au noir animal puis recristallise dans le benzène.

Les aldéhydes pyrroliques 23a et 23b, non substituées à l'azote, nous ont fourni deux produits dont l'analyse ne correspond pas à celle des composés attendus.

- Azlactones 41, 42a, 42b, 42c, 42d et 42e - (Tableau D)

On mélange 0,03 mole de l'aldéhyde-ester, 0,03 molde d'acide hippurique et 2,46 g. d'acétate de sodium fondu sec et ajoute 9,18 g. d'anhydride acétique. On chauffe au bain-marie bouillant pendant 30 minutes, refroidit, essore, lave à l'eau et recristallise dans l'acide acétique (sauf pour 42a qui est recristallisé dans l'éthanol en présence de noir animal).

TABEAU D

---:---:---:---:---

	Formule brute	Pt. F°	Rdt. %	Analyses							
				Calculée				Trouvée			
				C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
1	$C_{17}H_{13}NO_5$	205	46	65,59	4,18	4,50		65,83	4,30	5,25	
2a	$C_{18}H_{16}N_2O_4$	154	38	66,66	4,93	8,64		66,43	5,29	8,78	
2b	$C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_4$	193	10,5	53,82	3,16	7,38	18,73	54,39	3,29	7,45	17,96
2c	$C_{18}H_{14}Cl_2N_2O_4$	174	48,4	54,96	3,56	7,12	18,06	55,32	3,35	7,30	17,82
2d	$C_{17}H_{14}N_2O_4$	176	48,5	65,80	4,51	9,06		66,04	4,67	8,83	
2e	$C_{24}H_{20}N_2O_4$	142	33,5	72,00	5,00	7,00		72,41	4,66	7,25	

- Dérivés du formyl-2 carbéthoxy-3 furanne 22a

- Semicarbazone : Aiguilles cotonneuses incolores (de l'éthanol) F = 195°

$C_9H_{11}N_3O_4 = 225$ Cal. % C 48,00 ; H 4,88 ; N 18,66

Tr. 48,08 5,09 18,50

- Thiosemicarbazone : Aiguilles incolores (de l'éthanol) F = 210°

$C_9H_{11}N_3SO_3 = 241$ Cal. % C 44,81 ; H 4,56 ; N 17,42 ; S 13,27

Tr. 45,38 4,52 17,55 12,75

Phénylhydrazone : Dans 20 cc. d'éthanol, on ajoute 3,36 g. (0,02 mole)

de formyl-2 carbéthoxy-3 furanne et 2,16 g. de phényl-hydrazine. On porte 5 minutes à ébullition, laisse refroidir, essore et recristallise dans l'éthanol en aiguilles brillantes jaune-or ; F = 141°.

CHAPITRE II

---:---:---:---:---:---:---:---

ACYLOINATIONS DES FORMYL-2 CARBETHOXY-3 FURANNES ET PYRROLES -

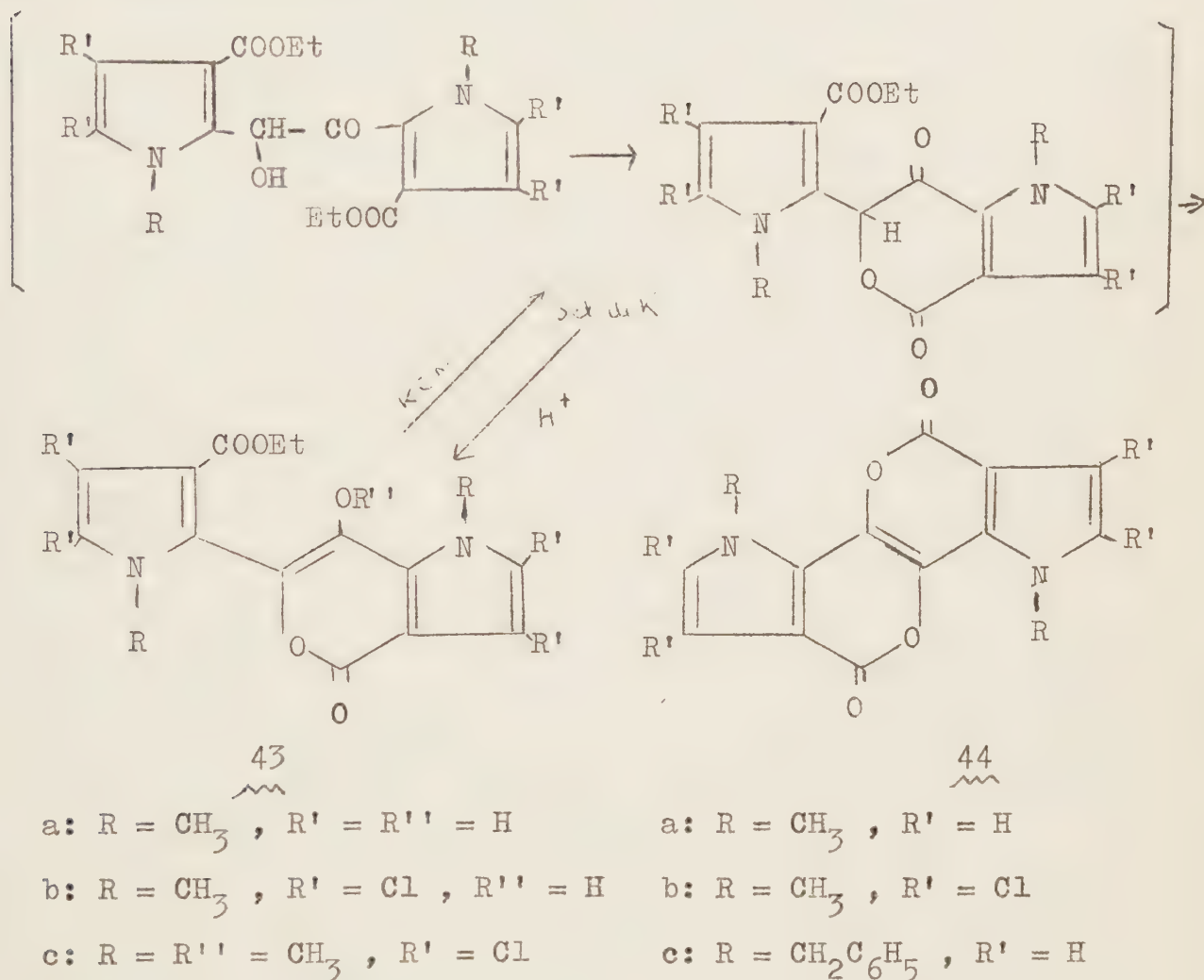
---:---:---:---:---:---:---:---:---:---

Les aldéhydes esters précédemment décrits présentent d'autres propriétés chimiques intéressantes. En particulier, nous avons étudié leurs transformations par le cyanure de potassium dans l'éthanol.

Comme on pouvait le supposer, les formyl-2 carbéthoxy-3 pyrroles qui se prêtent à cette réaction fournissent des "acyloïnes" non isolables. En milieu éthanolique anhydre et en présence d'un large excès de cyanure de potassium, on parvient à isoler une petite quantité de produit de monohétérocyclisation, assez acide pour déplacer l'acide cyanhydrique et se bloquer sous forme de sel de potassium et résultant de la perte d'une seule molécule d'éthanol. En présence d'eau, on forme uniquement les composés de bis-hétérocyclisation.

Ainsi, dans l'éthanol bouillant, le cyanure de potassium transforme les pyrroles 23c et 23d en fournissant respectivement, à côté des [(carbéthoxy-3' pyrrolyl)-2'] -6 hydroxy-7 pyrrolo [3,2-c] α -pyrones 43a, les dipyrrolo [3,2-c] , [3',2'-h] tétrahydro-4,5,9,10 dioxo-4,9 dioxo-5,10 naphthalènes 44a et 44b. Dans le cas de l'aldéhyde 23e, on obtient uniquement le composé 44c.

L'enchaînement réactionnel suivant rend compte de la formation de ces deux types de composés nouveaux.

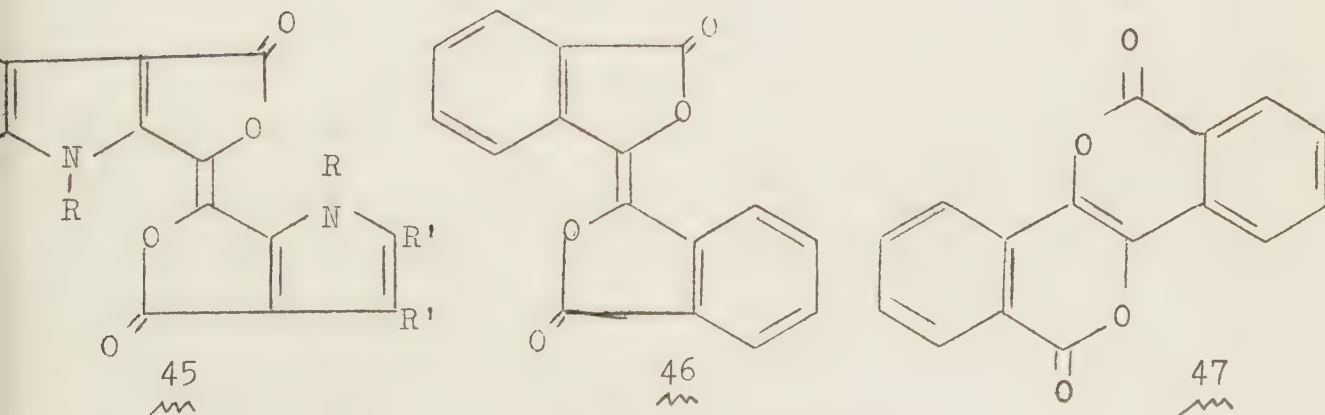
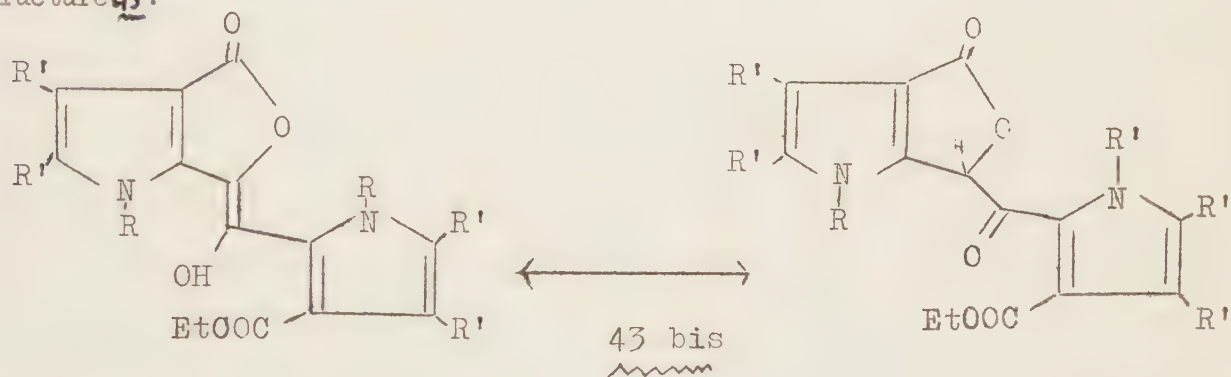


Le meilleur rendement (52,6 %) s'obtient avec le méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrole 23d et le plus faible (9,5 %) avec le benzyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23e lorsqu'on opère en milieu hydroalcoolique. Dans les conditions qui permettent d'isoler le "composé intermédiaire", le bilan global est le même pour l'aldéhyde dichloré, faible pour l'aldéhyde 23c et presque nul pour l'aldéhyde 23e. Les hydroxy pyrrolo α -pyrones 43a et 43b s'obtiennent par acidification de la solution alcaline des sels de potassium correspondants.

Avec le composé 43b, obtenu en quantités plus importantes que son analogue 43a, nous avons pu effectuer les deux transformations suivantes :

1° - Par ébullition en milieu hydroalcoolique acide, il donne naissance au même dérivé tétracyclique 44b que celui isolé précédemment.

2° - En faisant réagir l'iodure de méthyle en présence de potasse, il fournit l'éther méthylique correspondant 43c. Cela confirme la structure 43 attribuée à ce type de composés : en effet, leurs isomères 43bis (de structure parente de celle qui a longtemps été attribuée à l'acide diphtallylactonique) dont la formation peut être envisagée, ne devraient pas fournir d'éther méthylique. Comme nous le verrons plus loin, les spectres infra-rouge de ces composés viennent à l'appui de cette structure 43.



a: cis F = 285-290°

b: trans F = 356°

Cependant, en ce qui concerne les dérivés tétracycliques 44, compte-tenu des divers travaux publiés concernant les dérivés du biphtallide, la formule générale 45 ne peut être exclue à priori. L'impossibilité d'apporter des preuves chimiques incontestables en faveur de cette structure que nous leur attribuons nécessite, pour l'étayer, une argumentation détaillée.

1° - Comme les dérivés thiophéniques correspondants ^(42,43) nos aldéhydes esters furanniques et pyrroliques, qui comportent deux fonctions juxtacycliques voisines susceptibles d'interréagir, ne présentent aucune tendance à former des isomères possédant deux cycles à cinq chaînons accolés. Voir aussi ⁽⁴⁴⁾.

Ce fait est confirmé par leurs spectres infra-rouge qui présentent tous pour les vibrations de valence ν C = O deux bandes d'absorption très intenses (70 à 90 %) et bien séparées. On mesure toujours la fréquence des vibrations ν C = O de la fonction ester entre 1695 et 1715 cm^{-1} , celle du groupement C = O de la fonction aldéhyde entre 1655 et 1675 cm^{-1} . pour les furannes 22a et 22b et les pyrroles N-substitués 23c, 23d, et 23e et entre 1625 et 1650 cm^{-1} pour les pyrroles 23a, 23b, 23g, 23f qui comportent un hydrogène sur l'azote.

2° - La formation des pyrrolo hydroxy α -pyrones 13 prouve au contraire la facilité avec laquelle le pyrrole peut "s'accoupler" à un cycle à six maillons.

3°) - L'acyloïnation du formyl-2 benzoate de méthyle vrai ou pseudo conduit à un composé F = 334-336° longtemps considéré comme étant le cis-biphtallide 46a. En réalité, par doublement photochimique de la benzoocyclobutène-dione, STAAB et IPAKTSCHY ⁽⁴⁵⁾ ont récemment obtenu trois composés isomères auxquels ils ont attribué les structures suivantes :

- cis-biphtallide 46a pour le produit F = 285-290°,

- trans-biphtallide 46b pour celui fondant à 356° (rejoignant en cela plusieurs auteurs récents (46 a,b),

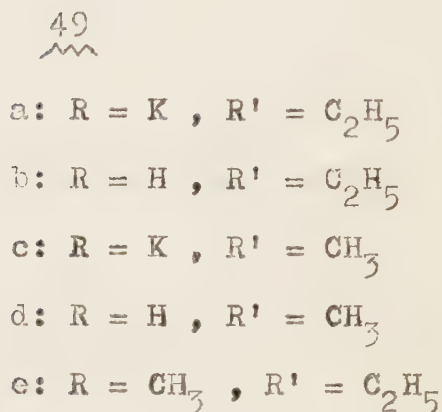
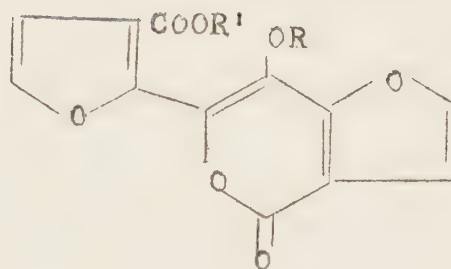
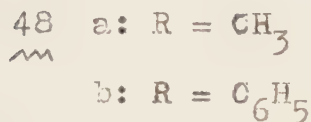
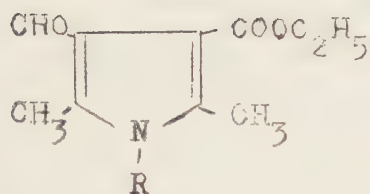
- La formule 47 pour celui fondant à 334-336°, en accord avec CAVA et Coll. (46b) qui ont été les premiers à l'avancer.

Puisque ce composé F = 334-336° se forme également par "acyloïnation" et comme tout porte à croire que cette dernière formule est bien la sienne, nous n'avons fait qu'étendre à la série pyrrolique (puis à la série furannique comme nous allons le voir) une réaction déjà connue en série benzénique. Dans ce dernier cas, elle n'avait jamais été interprétée correctement du fait de la formulation erronée des composés formés.

Nos composés 44a, 44b et 44c présentent donc une structure parente de celle du tétrahydro-5,6,11,12 dioxo-5,11 dioxo-6,12 chrysène 47. Nous avons repréparé ce dernier pour l'étudier en spectroscopie infra-rouge comparativement aux autres dérivés tétracycliques obtenus.

A l'inverse des aldéhydes esters 23c, 23d et 23e, tous substitués à l'azote les formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23a et formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrole 23b ne nous ont pas fourni de produit défini. Les triméthyl-1,2,5 formyl-4 carbéthoxy-3 pyrrole 48a et phényl-1 diméthyl-2,5 formyl-4 carbéthoxy-3 pyrrole 48b, préparés selon les indications de la littérature (48) ont été récupérés totalement inaltérés.

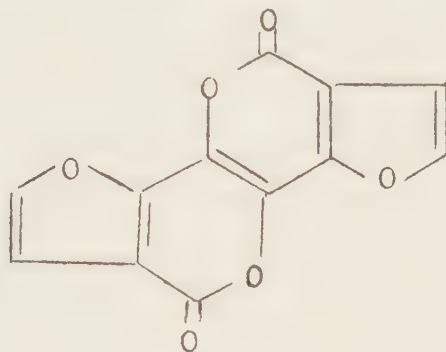
Par contre, en présence de cyanure de potassium, le formyl-2 carbéthoxy-3 furanne 22a et le formyl-2 carbéthoxy-3 furanne 22b réagissent comme les pyrroles N-substitués. Toutefois, si les rendements sont bons, on observe une nette différence dans l'évolution de la réaction.



En effet, après l'action du cyanure de potassium, on n'isole qu'un seul produit dans chacun des deux cas, que le milieu soit anhydre ou non. Il s'agit des sels de potassium des hydroxy furo [3,2-c] α -pyrones intermédiaires 49a et 49c qui libèrent respectivement les [(carbéthoxy-3' furyl)-2'] -6 hydroxy-7 furo [3,2-c] α -pyrone 49b et [(carbométhoxy-3' furyl)-2'] -6 hydroxy-7 furo [3,2-c] α -pyrone 49d par acidification en solution aqueuse. Le sel de potassium 49a, traité par l'iodure de méthyle, fournit l'éther méthyle correspondant 49e.

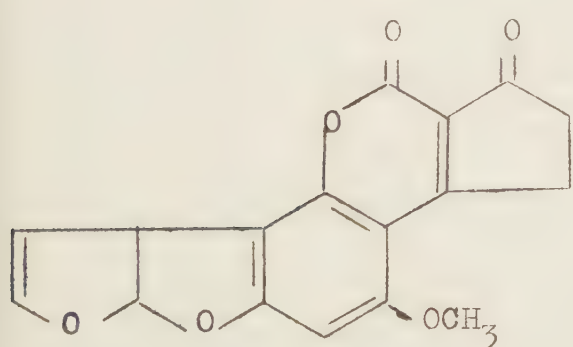
Contrairement aux pyrroles correspondants, les composés 49b et 49d se transforment difficilement en dérivé tétracyclique. Si l'on tient compte de la plus forte acidité de l'hydroxyle qui conduit au blocage sous forme de sel de potassium, on peut expliquer pourquoi on isole seulement les composés intermédiaires par action du cyanure de potassium sur les formyl-2 carbéthoxy-(et carbométhoxy)-3 furannes.

Quoiqu'il en soit, par ébullition prolongée en milieu hydroalcoolique acide, ces deux hydroxy furo $[3,2-c]$ -pyrones 49b et 49d conduisent à un seul et même produit, auquel nous attribuons la structure 50 en raison des arguments déjà avancés pour les dérivés pyrroliques correspondants.

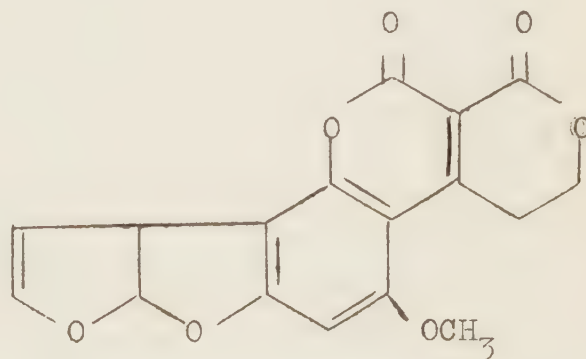


50

Les propriétés cancérigènes de l'aflatoxine dont la structure (49) est relativement parente de ce dernier difuro $[3,2-c]$, $[3',2'-h]$ tétrahydro-1,5,9,10 dioxo-4,9 dioxo-5,10 naphthalène 50 sont à l'origine de cette étude.



B



G₁

← Aflatoxine →

Les spectres infra-rouge des formyl-2 carbéthoxy-(ou carbométhoxy)-3

furannes et pyrroles, ainsi que ceux de tous les dérivés mentionnés dans ce chapitre, ont fait l'objet d'une étude approfondie effectuée par Madame ANDRE-LOUISFERT qui travaille dans notre Institut. Cela nous a permis, entre autre, de confirmer, comme nous l'avons vu au passage, la stabilité de nos aldéhydes esters sous leur forme ouverte. En ce qui concerne la structure des furo et pyrrolo hydroxy α -pyrones et celle des dérivés tétrahétérocycliques qui en dérivent, cette étude confirme les formules avancées. En effet :

a) pour les pyrroles,

L'étude d'une série de pyrroles substitués en 1,2,3 nous a montré que ceux-ci présentaient, entre 1475 et 1800 cm^{-1} deux bandes caractéristiques que l'on mesure et attribue comme suit : (nomenclature ^(32b)).

entre 1500 et 1515 cm^{-1}	$\vee$ 6
entre 1525 et 1545	$\vee$ 15

L'étude d'un groupe de pyrroles pentasubstitués nous a permis de constater que ceux-ci ne présentaient dans cette région qu'une bande très faible à 1505 cm^{-1} .

Pour les composés du type 43, les autres bandes mesurées dans cette région, confirment l'existence de l'ester d'une part et du noyau α -pyrone d'autre part.

Ce sont :

- Pour l' α -pyrone 43a,

ester C = O	1650 cm^{-1}	absorption	80 % .
α -pyrone C = O	1705-1725	"	90 %
C = C	1545	"	50 %
	1600	"	60 %.

- Pour les α -pyrones 43b et 43c,

	<u>43b</u>	<u>43c</u>	
ester C = O	1675 cm ⁻¹	1705 cm. ⁻¹	absorption 70 %
α -pyrone C = O	1735-1730	1735	" 35 à 54 %
C = C	1535	1535	" 50 %
	1610	1620	" 45 et 35 % .

On remarque un abaissement de la fréquence de valence $\vee$ C = O de l'ester dû à la présence de l'hydroxyle voisin pour les composés 43a et 43b. Pour ces derniers, on mesure de fortes liaisons hydrogène entre 3000 et 2400 cm⁻¹.

b) Pour les furannes,

Une série de furannes disubstitués en 2,3 présente entre 1480 et 1800 cm⁻¹ deux bandes caractéristiques de cette séquence de substitution furannique que l'on mesure et attribue comme suit : (nomenclature (34b)).

entre 1480 et 1525 cm ⁻¹	$\vee$ 6
entre 1580 et 1605	$\vee$ 15

Sur les spectres des composés 49b, 49d et 49e, on mesure ces deux bandes

$\vee$ 6 et $\vee$ 15 à,

	<u>49b</u>	<u>49d</u>	<u>49e</u>
$\vee$ 6	1515	1518	1505 cm ⁻¹
$\vee$ 15	1605	1607	1600

Les autres bandes apparaissent dans cette région sont attribuées comme suit,

	<u>49b</u>	<u>49d</u>	<u>49e</u>	
ester C = O	1665	1675	1705 cm ⁻¹	absorption 70 %
α -pyrone C = O	1745-1755	1737-1750	1720	" 90 %
C = C	1565	1565	1540	" 50 à 70 %
	1655	1655	1635	" 50 à 60 %

Pour les composés 49b et 49d la présence de l'hydroxyle apporte des bandes d'absorption caractéristiques des liaisons hydrogène entre 3000 et 2500 cm^{-1} et la fréquence $\nu \text{ C} = \text{O}$ de l'ester se trouve abaissée.

L'éther-oxyde 49e dérivé de l' α -pyrone 49b présente bien à 1362, 1362, 1182 et 1035 cm^{-1} les bandes d'absorption caractéristiques du groupement méthoxyle.

Les spectres des produits tétrahétérocycliques 44a, 44b et 44c sont en accord avec les structures attribuées. Sur les spectres des composés 44a et 44c on mesure les bandes ν_6 et ν_{15} caractéristiques du noyau pyrrolique entre 1475 et 1800 cm^{-1} à,

	<u>44a</u>	<u>44c</u>
ν_6	1495	1500 cm^{-1}
ν_{15}	1535	1540

Les autres bandes qui apparaissent dans cette région spectrale confirment l'existence de la fonction α -pyrone. On les mesure à,

	<u>44a</u>	<u>44c</u>	
$\nu \text{ C} = \text{O}$	1718-1730	1725-1735 cm^{-1}	absorption 95 %
$\nu \text{ C} = \text{C}$	1570	1570	" 65 et 50 %
	1640	1665	" 60 et 40 %

Pour le composé 44b (dérivé d'un pyrrole pentasubstitué) il ne subsiste aucun doute sur l'existence du noyau α -pyrone dont on mesure les bandes d'absorption à,

$\nu \text{ C} = \text{O}$	1735 cm^{-1}	absorption 95 %
$\nu \text{ C} = \text{C}$	1565	" 45 %
	1670	" 30 %

En ce qui concerne le composé 47, les bandes d'absorption mesurées nous conduisent à confirmer cette formule déjà proposée par CAVA et Coll. ^(46b) d'une part et STAAB et IPAKTSHI ⁽⁴⁵⁾ d'autre part. Leurs fréquences et leurs intensités se montrent en effet très semblables à celles que nous notons au cours de ce travail comme appartenant au noyau α -pyrone. Ce sont :

ν C = O	1740-1720 cm^{-1}	absorption 90 %
ν C = C	1570	" 50 %
	1640	" 40 %

Il en est de même pour le composé 50. On mesure en effet les bandes ν 6 et

ν 15 du noyau furannique respectivement à ν 6 1485 cm^{-1} et ν 15 1570 cm^{-1} et les bandes α -pyrones à :

ν C = O	1715-1730 cm^{-1}	absorption 95 %
ν C = C	1515	" 70 %
	1665	" 60 %.

Cependant, nous devons noter que les composés 47 et 50 présentent à 1775 et 1760 cm^{-1} une bande de 80 % d'absorption que nous ne savons attribuer.

PARTIE EXPERIMENTALE

~~- Méthyl-1 [(méthyl-1' carbéthoxy-5' pyrrolyl)-2'] -6 hydroxy-7 pyrrolo [3,2-c]~~
~~α -pyrone 13a~~

On dissout 5,3 g. de méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23c dans 30 cm³ d'éthanol absolu et ajoute 2,4 g. de KCN. On chauffe 1 heure au bain-marie bouillant, refroidit, essore le précipité, le lave à l'eau et à l'éthanol. Après sublimation, ce solide fournit 50 mg. de diméthyl-3,8 dipyrrolo [3,2-c] , [3',2'-h] tétrahydro-4,5,9,10 dioxo-1,9 dioxo-5,10 naphthalène 44a. La solution alcaline acidifiée par l'acide chlorhydrique donne un précipité qui, essoré, séché et recristallisé deux fois dans le cyclohexane donne 60 mg. de microcristaux crème fondant entre 123 et 128° avec décomposition.

$C_{16}H_{16}N_2O_5 = 316$	Cal. %	C 60,75	H 5,06	N 8,86
	Tr.	60,68	5,20	9,15

- Diméthyl-3,8 dipyrrolo- [3,2-c] [3',2,-h] tétrahydro-4,5,9,10 dioxo-4,9
dioxo-5,10 naphtalène 44a

A 5,43 g. de méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole dans 15 cc. d'éthanol, on ajoute 1,5 g. de KCN en solution dans 3 cc. d'eau. Après avoir chauffé 1 heure au bain-marie à ébullition, on refroidit, essore le précipité et le lave à l'eau puis à l'éthanol. Très peu soluble dans ce dernier solvant, même à chaud, il en ressort néanmoins une petite quantité sous forme d'aiguilles cotonneuses incolores, infusibles avant 300°, température à laquelle le produit se sublime. On peut utiliser cette propriété pour le purifier. Le rendement est de 0,55 g. soit 13,6 %.

$C_{14}H_{10}N_2O = 270$ Cal. % : C 62,22 ; H 3,70 ; N 10,37.

Tr.	62,77	4,08	9,95
-----	-------	------	------

- Méthyl-1' dichloro-2,3 [(méthyl-1' carbéthoxy-3' dichloro-4',5' pyrrol)-2'] -6
hydroxy-7 pyrrolo- [3,2-c] Δ -pyrone 43b

10 g. (0,04 mole) de méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrole, 50 cc. d'éthanol absolu et 2,8 g. de KCN sont mélangés et chauffés au bain-marie bouillant pendant une heure. Le précipité formé est essoré à froid, lavé à l'eau, à l'éthanol puis séché et sublimé. Il fournit 2 g. de tétrachloro 1,2,6,7 diméthyl-3,8 dipyrrolo- [3,2-c], [3',2'-h] tétrahydro- 4,5,9,10 dioxo-4,9 dioxo-5,10 naphtalène 44b.

Les eaux mères additionnées de 2 g. de potasse en solution dans 150 cc. d'eau sont extraites au chloroforme pour éliminer le produit de départ n'ayant pas réagi, puis acidifiées sous hotte par HCl. On essore le solide formé et le recristallise dans le minimum d'éthanol en présence de noir animal puis dans le mélange benzène + 50 % cyclohexane. On obtient ainsi 1,7 g. (18,7 %) de produit cherché dont le point de fusion varie suivant le rythme de chauffage. Il se présente sous forme de microcristaux incolores qui, pour une élévation de température de 2 à 3° par minute, fondent, avec décomposition, à 173-175°.

$C_{16}H_{12}Cl_4N_2O_5 = 454$ Cal. % : C 42,29 ; H 2,64 ; N 6,16 ; Cl 31,27.
Tr. 42,26 2,94 6,13 31,01

-Tétrachloro-1,2,6,7 diméthyl-3,8 dipyrrolo [3,2-c] [3',2'-h] tétrahydro-4,5,9,10
dioxo-4,9 dioxo-5,10 naphtalène 44b

Le mélange formé par 5 g. de méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrole (0,02 mole) , 15 cc. d'éthanol et 1,5 g. de KCN dissous dans 3 cc. d'eau, est chauffé pendant 1 heure au bain-marie bouillant. Le précipité obtenu est essoré à froid, lavé à l'eau et à l'éthanol, séché et sublimé. On obtient 2,15 g. (52,6 %) du composé cherché sous forme de microcristaux jaunes infusibles à 350°.

Ce composé se forme également avec un rendement de 31 % en chauffant au reflux pendant 1 heure 0,5 g. de 1' α -pyrone correspondante 43b dans le mélange de 10 cc. d'éthanol, 5 cc. d'eau et 5 cc. d'acide chlorhydrique concentré. Il est très peu soluble ou insoluble dans les solvants usuels.

$C_{14}H_6Cl_4N_2O_4 = 408$ Cal. % : C 41,17 ; H 1,47 ; N 6,86 ; Cl 34,80.

Tr. 41,25 1,88 6,86 34,80

-Méthyl-1 dichloro-2,3 [(méthyl-1' carbéthoxy-3' dichloro-4',2' pyrrol)-2']-6 méthoxy-7 pyrrolo[3,2-c] α -pyrone 43c

On mélange 0,12 g. de potasse en solution dans 10 cc. d'éthanol et 0,35 g. du composé 43b. Après quelques minutes d'abandon à température ambiante, on ajoute 0,6 g. d'iodure de méthyle et porte au reflux pendant 1 h.30. On refroidit à 0°, additionne une solution de potasse froide pour dissoudre le produit de départ qui n'a pas réagi, et essore le précipité. Lavé à l'eau puis recristallisé dans l'éthanol, il fournit 330 mg. (35,2 %) de microcristaux incolores, F = 177°.

$C_{17}H_{14}Cl_4N_2O_5 = 468$ Cal. % : C 43,58 ; H 2,99 ; N 5,98 ; Cl 30,34.

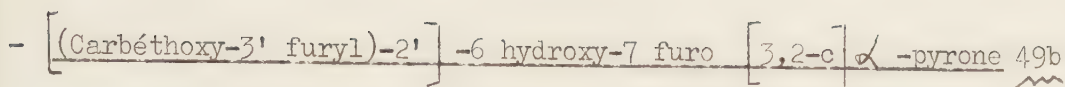
Tr. 43,60 2,91 5,85 30,25

-Dibenzyl-3,8 dipyrrolo [3,2-c], [3',2'-h] tétrahydro-4,5,9,10 dioxo-4,9 dioxo-5,10 naphtalène 44c

5,14 g. de benzyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole, 10 cc. d'éthanol et 1 g. de KCN dissous dans 2 cc. d'eau sont chauffés au bain-marie bouillant pendant 3 heures. On refroidit, essore le précipité et le lave à l'eau puis à l'éthanol. Purifié par ébullition dans l'éthanol, dans lequel il est insoluble, il forme des microcristaux incolores, F = 334°. Le rendement est de 0,4 g. soit 9,5 %.

$C_{26}H_{18}N_2O_4 = 422$ Cal. % : C 73,93 ; H 4,26 ; N 6,63.

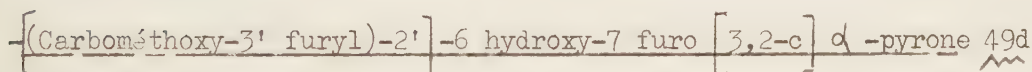
Tr. 73,73 4,02 6,84



On mélange 5 g. de formyl-2 carbéthoxy-3 furanne, 10 cc. d'éthanol et 1,5 g. de KCN en solution dans 3 cc. d'eau. On chauffe au bain-marie bouillant pendant 1 heure, refroidit et essore un précipité insoluble dans l'éthanol et infusible à 350°. Il s'agit du sel de potassium 49a. On dissout ce dernier dans 150 cc. d'eau, acidifie par l'acide chlorhydrique, essore le solide formé et le recristallise dans le minimum d'éthanol. On obtient ainsi 2,1 g. (18 %) du composé 49b : aiguilles jaunes, F = 148°.

$$C_{14}H_{10}O_7 = 290 \text{ Cal. \% : C } 57,93 ; H \text{ } 3,44.$$

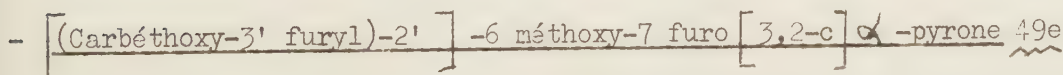
$$\text{Tr.} \quad 57,76 \quad 3,48$$



2,6 g. de formyl-2 carbométhoxy-3 furanne, 10 cc. d'éthanol et 0,57 g. de KCN sont chauffés au reflux pendant 1 heure. Le précipité du sel de potassium 49c est essoré, lavé à l'éthanol puis séché. Il se présente sous forme d'aiguilles jaunes infusibles à 350°. Après l'avoir dissous dans l'eau et libéré par l'acide chlorhydrique il donne un solide que l'on essore et recristallise dans le minimum d'éthanol, puis dans le benzène. On obtient alors 0,7 g. (30 %) de microcristaux gris, F = 169°.

$$C_{13}H_8O_7 = 276 \text{ Cal. \% : C } 56,52 ; H \text{ } 2,89.$$

$$\text{Tr.} \quad 56,40 \quad 2,89$$



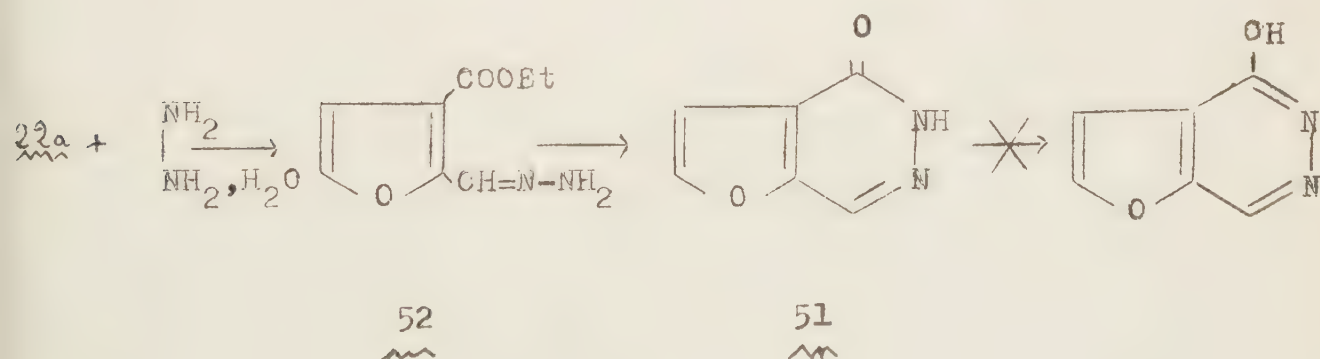
On dissout 0,2 g. de potasse dans 5 cc. d'éthanol et, séparément, 0,97 g. du composé 49b également dans 5 cc. d'éthanol.

CHAPITRE III

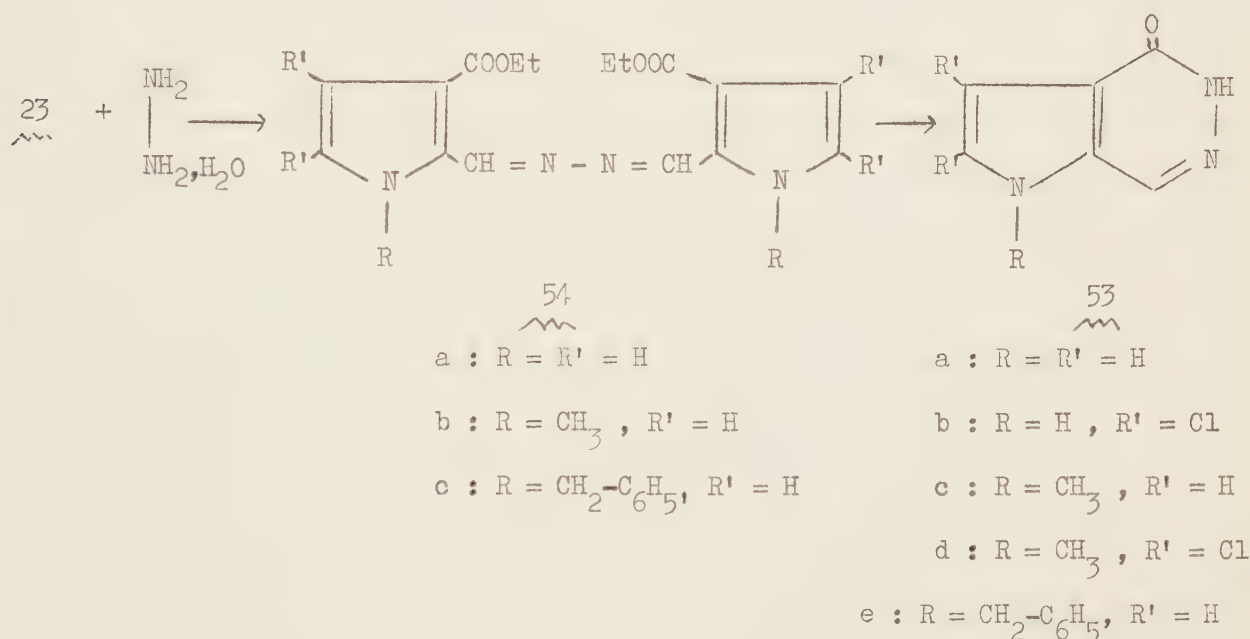
PREPARATION ET TRANSFORMATIONS DES FURO ET PYRROLO [2,3-d] PYRIDAZINES

Les formyl-2 carbéthoxy-3 furannes et pyrroles précédemment décrits se condensent aisément sur l'hydrate d'hydrazine pour former les furo et pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinones correspondantes. Les spectres infra-rouge de ces composés montrent qu'ils n'existent pratiquement pas sous leur forme énolique isomère avec laquelle ce type de dérivés peut être théoriquement en équilibre par prototropie.

Ainsi, par ébullition prolongée en présence d'un excès d'hydrate d'hydrazine en milieu hydroalcoolique, le formyl-2 carbéthoxy-3 furanne 22a donne la furo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone 51 tandis que pour un temps de chauffage relativement court, on isole seulement la carbéthoxy-3 furfurylidène-2 hydrazone 52.

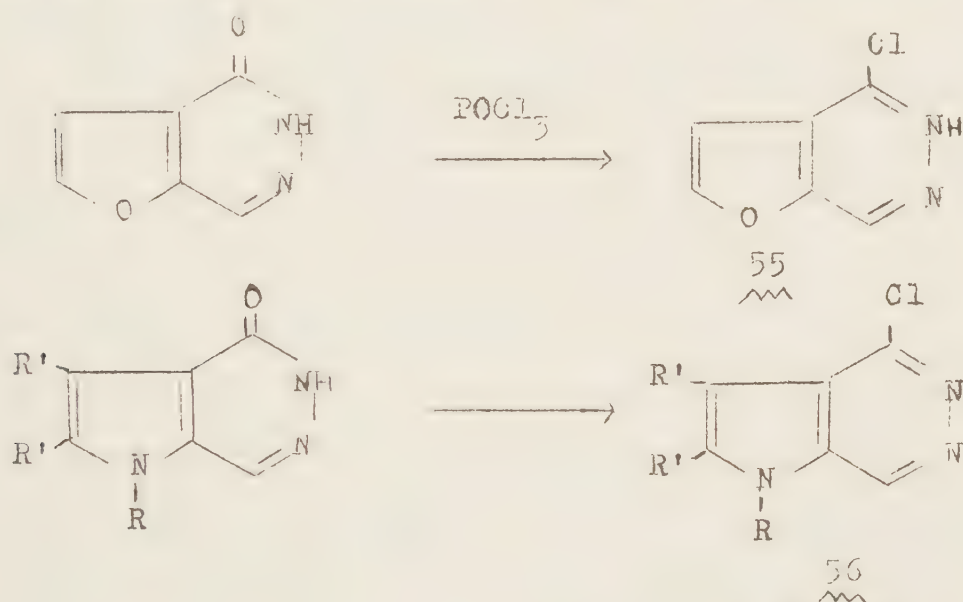


Parallèlement, le formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23a, le méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23c, le benzyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23e, le formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrole 23b et le méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrole 23d fournissent les pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinones correspondantes 53a, 53c, 53e, 53b et 53d.



Toutefois, si les deux aldéhydes dichlorés 23b et 23d conduisent aux pyridazinones attendues, dans le cas des aldéhydes 23a, 23c et 23e, même en présence d'un large excès d'hydrate d'hydrazine, il se forme toujours les azines intermédiaires 54a, 54b et 54c que l'on peut isoler. Pour les transformer totalement en pyrrolo-pyridazinones, il est nécessaire de prolonger le chauffage jusqu'à dissolution complète de ces dernières.

Par action de l'oxychlorure de phosphore sur la furo-pyridazinone 51 suivie de décomposition dans les conditions décrites dans le cas des phthalazines (50), on obtient la chloro-1 furo [2,3-d] pyridazine 55 avec un rendement qui atteint 80 %. Par contre, les pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinones dont l'azote en position 5 n'est pas substitué ne fournissent pas de produit défini.



a: R = CH₃ , R' = H

b: R = CH₃ , R' = Cl

c: R = CH₂-C₆H₅ , R' = H

Des échecs comparables ont été mentionnés par CARBON (10) dans la série voisine des imidazo [2,3-d] pyridazines non substituées sur l'azote en 5. Comme cet auteur, nous avons bloqué ce groupement NH par un radical méthyle et surtout benzyle ce qui nous a permis d'obtenir les dérivés chlorés en 1 correspondants.

Cependant, la décomposition du complexe intermédiaire formé par action de l'oxychlorure de phosphore sur les pyrrolo $[2,3-d]$ pyridazinones 56a, 56b, et 56c est très laborieuse. Contrairement à la chloro-1 furo $[2,3-d]$ pyridazine qui est facilement libérée à froid dans la soude diluée, les chloro-1 pyrrolo $[2,3-d]$ pyridazines 56a, 56b, et 56c n'apparaissent qu'après décomposition par une solution de carbonate de sodium à l'ébullition.

Pour la clarté de cet exposé, nous mentionnerons d'abord le travail relatif à la série des furo $[2,3-d]$ pyridazines et parlerons ensuite des pyrrolo $[2,3-d]$ pyridazines.

1) FURO $[2,3-d]$ PYRIDAZINES

La furo $[2,3-d]$ pyridazine 57 elle-même s'obtient par hydrogénation de la chloro-1 furo $[2,3-d]$ pyridazine en présence de charbon palladié. Ce composé est identique à celui décrit par DOBBA et Coll. (18) qui l'avaient préparée dans les mêmes conditions à partir de la chloro-4 furo $[2,3-d]$ pyridazine.

En chauffant la chloro-1 furo $[2,3-d]$ pyridazine 55 dans l'éthanol en présence de thiourée, on forme la furo $[2,3-d]$ 1 (2H) pyridazine thione 58, analogue de la 6-mercaptapurine. Cette furo-pyridazine thione 58 s'obtient également en traitant la furo-pyridazinone 51 par le pentasulfure de phosphore.

La chloro-1 furo $[2,3-d]$ pyridazine réagit également avec un certain nombre d'amines primaires ou secondaires en donnant naissance à des amino-1 furo $[2,3-d]$ pyridazines. Ainsi, en faisant réagir l'aniline, la métachloroaniline, la morpholine, la pipéridine et la N-méthyl pipérazine dans l'éthanol bouillant on obtient respectivement, les anilino-1, (m-chloroanilino)-1, morpholino-1, pipéridino-1 et (N'-méthyl N-pipérazino)-1 furo $[2,3-d]$ pyridazines (59a, 59b, 59c, 59d et 59e).

Par contre, l'ammoniac, même à 100° sous pression, la diéthylamine et la diéthanolamine ne nous ont pas fourni les amines attendues.

Étant donné son analogie avec l'adénine, nous avons récemment préparé l'amino-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazine 60.

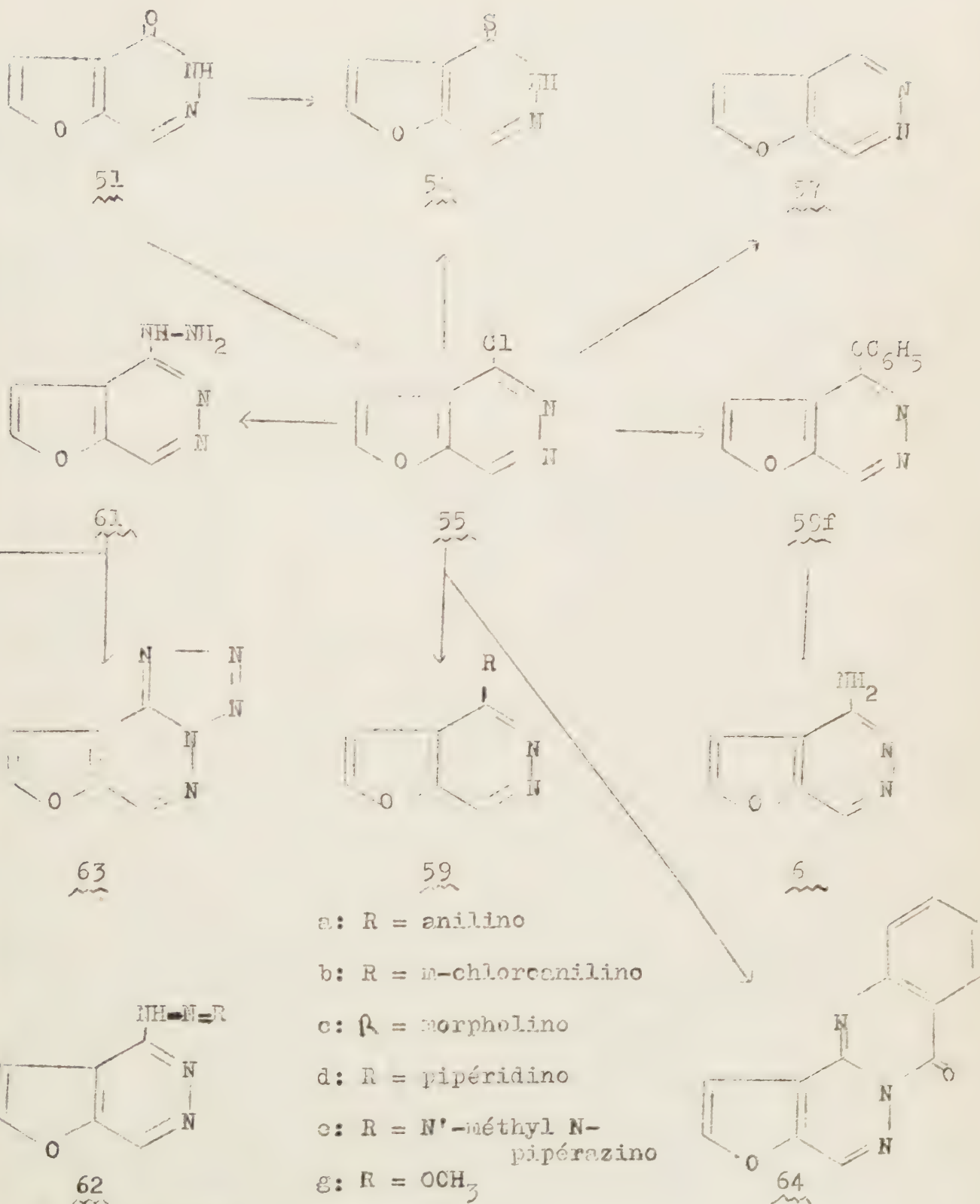
Pour l'obtenir, nous avons tenté de transposer les méthodes connues pour la préparation des amino-1 phthalazines ^(50,51) qui utilisent les phénoxy-1 phthalazines correspondantes comme produits intermédiaires.

La phénoxy-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazine 59f n'a pu être obtenue par ces techniques (condensation du dérivé chloré sur le phénol en présence de soude ou d'acétate d'ammonium) qui laissent la chloro-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazine inaltérée. Cependant la phénoxy-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazine 59f a pu être obtenue avec des rendements de 20% en utilisant de nouvelles conditions expérimentales (condensation du dérivé chloré 55 sur le phénate de sodium dans le xylène bouillant).

Traitée par l'acétate d'ammonium, la phénoxy-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazine 59f permet de former l'amino-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazine 60 qui s'isole dans des conditions satisfaisantes uniquement par passage sur résine échangeuse d'ions (DOWEX 1-X²).

Une seconde méthode décrite ⁽⁵¹⁾ pour l'obtention de ce type d'amines, remplace les dérivés phénoxylés par les composés méthoxylés correspondants. Nous ne l'avons pas utilisé car la méthoxy-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazine 59g résultant de l'action du méthoxyde de sodium sur la chloro-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazine, s'obtient avec de faibles rendements (13 %).

En traitant la chloro-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazine 55 par l'hydrate d'hydrazine, on parvient à isoler l'hydrazino-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazine 61 avec un rendement optimal de 15 %.



a: R = CH-COOH

b: R = CH-C₆H₅

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Institut du Radium, Biologie à Orsay.

Je tiens à exprimer ma respectueuse gratitude à Monsieur le Dr. Raymond LATARJET, Directeur de l'Institut, qui, en m'accueillant dans ses Laboratoires, parmi son personnel et en me fournissant tous les moyens nécessaires, a permis la réalisation de ce travail.

Monsieur Emile BISAGNI, Chef du Laboratoire de Synthèse Organique, a continuellement dirigé ces recherches et n'a cessé de me prodiguer ses conseils éclairés. Je suis heureux de lui témoigner ici ma reconnaissance la plus sincère pour la compréhension dont il a fait preuve à mon égard.

Je remercie très vivement Monsieur le Professeur Serge DAVID pour l'intérêt constant qu'il a manifesté au présent travail en acceptant la charge de Directeur de thèse et de Rapporteur au près de la Faculté.

Je tiens à remercier également Monsieur le Professeur Pierre FREON qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et Monsieur le Professeur Michel VILKAS qui a bien voulu faire partie de ce jury.

L'étude infrarouge de tous nos composés a été effectuée par Madame Jeannine ANDRE-LOUISFERT qui travaille dans notre Institut. Je la remercie sincèrement pour son utile et fructueuse collaboration.

Je remercie aussi Monsieur René ROYER, Chef du Service de Chimie Organique de la Fondation Curie, pour la bienveillance dont il a fait preuve à mon égard, notamment au cours de mon séjour dans son Laboratoire.

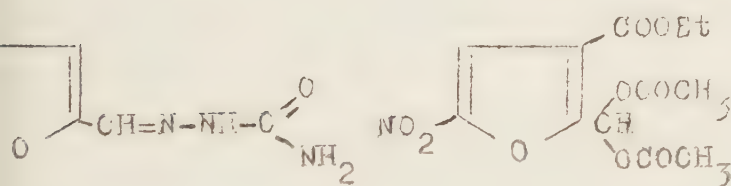
Je remercie également la Ligue Nationale Française contre le Cancer dont la bourse m'a permis de mener à bien ces recherches.

Enfin, je ne saurais oublier tous mes camarades de Laboratoire dont la cordiale sympathie a contribué à faciliter ce travail.

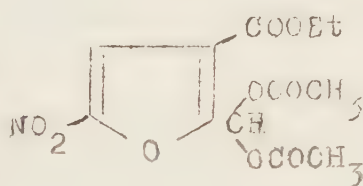
Ce dernier composé 61 se condense sur le benzaldéhyde et sur l'acide glyoxylique à 80 % pour donner respectivement la N-benzylidène N' [furo [2,3-d] pyridaziny] -1 hydrazine 62a et l'acide α - [furo [2,3-d] pyridazine hydrazono-1] acétique 62b tandis qu'en faisant réagir l'acide nitreux dans les conditions décrites par DRUEY et RINGIER ⁽⁵²⁾ pour préparer les tétrazolo [1,5-b] phtalazines on obtient la tétrazolo [1,5-b] furo [3,2-d] pyridazine 63.

Par ailleurs, comme les chloro-1 phtalazines ⁽⁵³⁾, la chloro-1 furo [2,3-d] pyridazine se condense sur l'acide anthranilique pour former la furo [3,2-d] quinazolono [3,2-b] pyridazine ent-5 64.

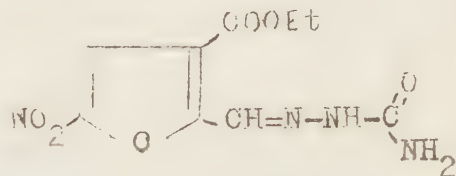
Enfin, comme les dérivés azotés du nitrofurfural suscitent toujours un grand intérêt, à l'occasion de ce travail, nous avons préparé de nouveaux analogues de la nitrofurazone 65.



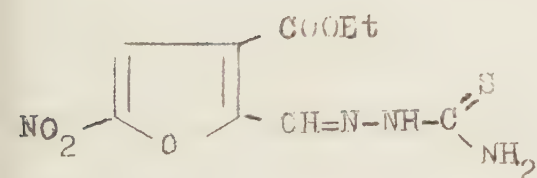
65



66



67



68



69

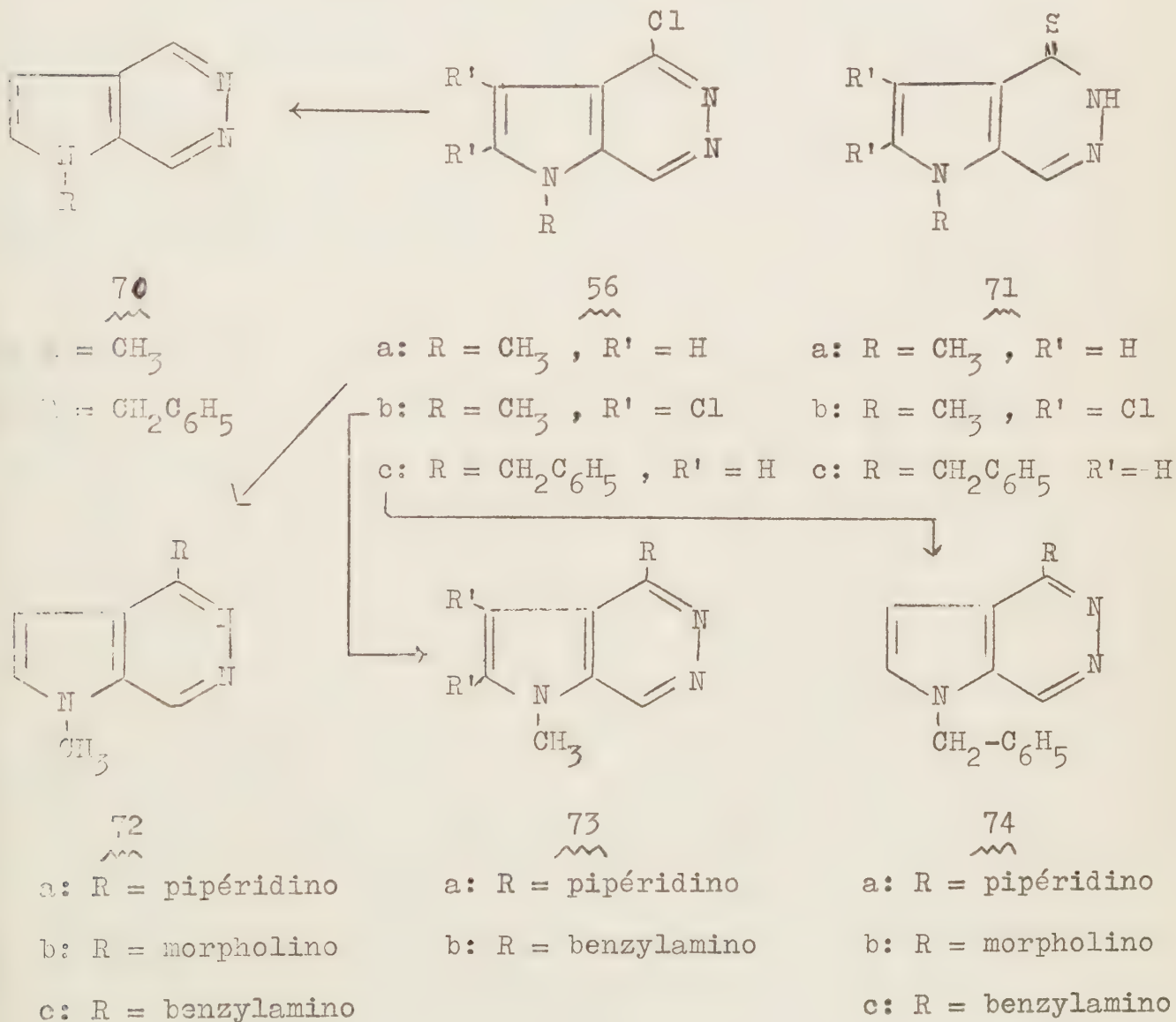
Par nitration du formyl-2 carbéthoxy-3 furanne dans des conditions identiques à celles qui conduisent au diacétate de nitro-5 furfural, nous avons obtenu le diacétate du formyl-2 carbéthoxy-3 nitro-5 furanne 66. Cette structure qui n'a pu être déterminée par voie chimique, lui est attribuée par comparaison de son spectre infra-rouge avec celui du méthyl-2 carbéthoxy-3 nitro-5 furanne ⁽⁵⁴⁾ que nous avons re préparé à cet effet. Nous n'avons pas réussi à transformer ce diacétate en aldéhyde correspondant mais on peut cependant en obtenir les semicarbazone 67 et thiosemicarbazone 68 (analogues carbéthoxylés de la nitrofurazone) en faisant réagir la semicarbazide et la thiosemicarbazide en milieu hydroalcoolique acide sur ce diacétate 66.

Par contre, l'hydrate d'hydrazine ou son sulfate ne permettent pas de former la nitro-6 furo $\left[2,3-d\right]$ 1 (2H) pyridazinone 69 attendue. Néanmoins, cette dernière a été obtenue au moyen du nitrate de potassium dans l'acide sulfurique à 90°, (technique déjà utilisée par KAMLER ⁽⁵⁵⁾ pour nitrer la 1 (2H) phtalazinone). Cette structure est déduite des différentes bandes caractéristiques de son spectre infra-rouge.

Parmi les échecs enregistrés, notons l'impossibilité de transformer la nitro-6 furo $\left[2,3-d\right]$ 1 (2H) pyridazinone en chloro-1 nitro-6 furo $\left[2,3-d\right]$ pyridazine et en nitro-6 furo $\left[2,3-d\right]$ 1 (2H) pyridazine thione. Traitées par le nitrate de potassium en milieu sulfurique dans les mêmes conditions que la furo $\left[2,3-d\right]$ 1 (2H) pyridazinone 51, la chloro-1 furo $\left[2,3-d\right]$ pyridazine et la furo $\left[2,3-d\right]$ 1 (2H) pyridazine thione 58 ne nous ont pas fourni les dérivés nitrés correspondants.

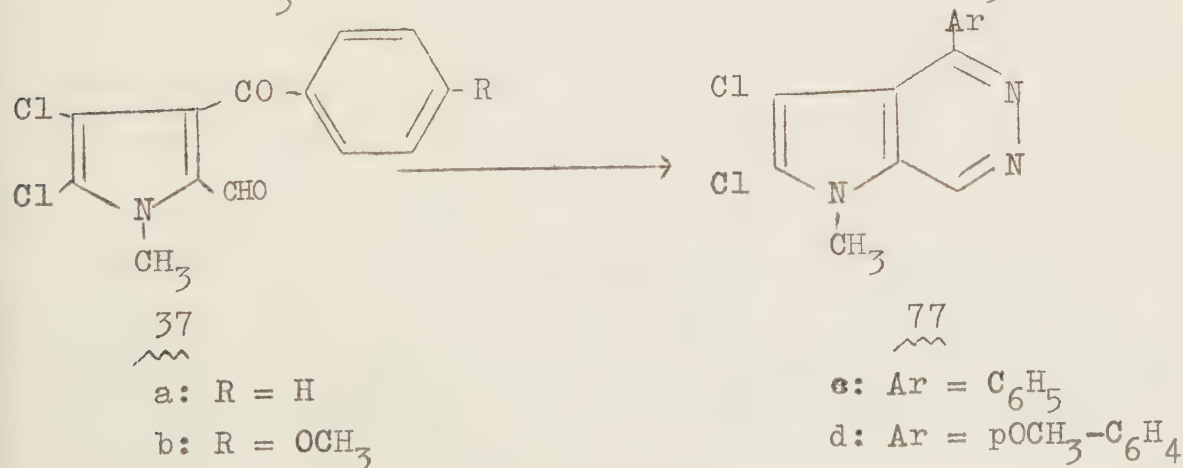
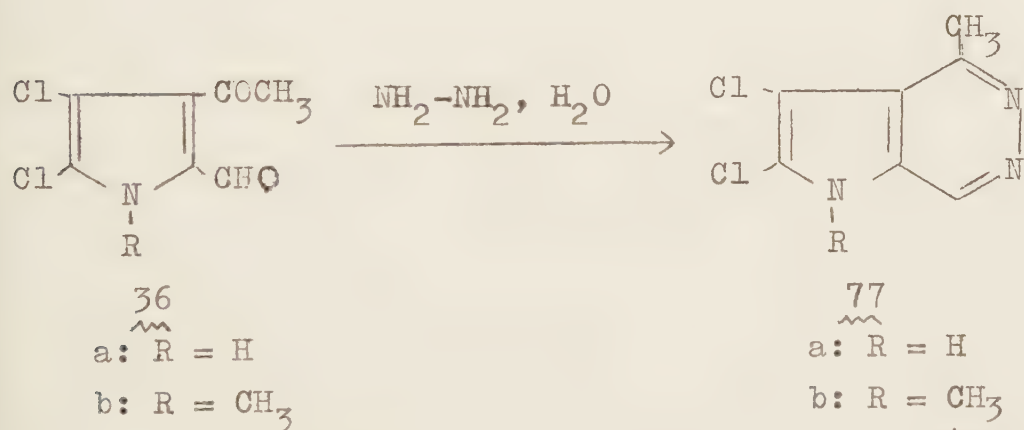
2) PYRROLO [2,3-d] PYRIDAZINES

Comme pour leur analogue furannique, la chloro-4 méthyl-5 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 56a et la chloro-4 benzyl-5 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 56c se déchloront facilement par hydrogénation en présence de charbon palladié pour donner les méthyl-5 et benzyl-5 pyrrolo [2,3-d] pyridazines 70a et 70b.



Les pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinones 53c, 53d et 53e traitées par le pentasulfure de phosphore dans la pyridine fournissent les pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazines thiones correspondantes 71a, 71b et 71c tandis qu'avec les pyridazinones 53a et 53b dont l'azote en position 5 est libre, nous n'avons pas réussi à obtenir les produits cherchés.

En faisant réagir les chloro-1 pyrrolo [2,3-d] pyridazines 56a, 56b et 56c sur des amines telles que la pipéridine, la morpholine ou la benzylamine dans le cellosolve en présence de bicarbonate de sodium, il se forme respectivement les pipéridino-1, morpholino-1 et benzylamino-1 pyrrolo [2,3-d] pyridazines correspondantes 72a, 72b, 72c, 73a, 73b, 74a, 74b et 74c.



PARTIE EXPERIMENTALE

— 0 —

PREPARATION DES FURO ET PYRROLO [2,3-d] 1,(2H) PYRIDAZINONES

- Furo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone 51

On chauffe jusqu'à dissolution totale (environ 4 heures) le mélange formé par 16,8 g. (0,1 mole) de formyl-2 carbéthoxy-3 furanne 22a, 20 cc. d'hydrate d'hydrazine, 20 cc. d'eau et 20 cc. d'éthanol. On laisse refroidir et essore le solide formé. Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient 12,24 g. (90%) de microcristaux incolores, F = 208°.

$C_6H_4N_2O_2 = 136$	Cal. %	C 52,94	; H 2,94	; N 20,58
	Tr.	52,89	3,02	20,20

N.B. - En chauffant à doux reflux pendant 13 minutes 1,68 g. (0,01 mole) de formyl-2 carbéthoxy-3 furanne dans 2 cc. d'hydrate d'hydrazine et 5 cc. d'éthanol, on isole seulement 0,7 g. (38,2 %) de carbéthoxy-3 furfurylidène-2 hydrazone 52 qui recristallise dans l'éthanol : microcristaux jaunes, F = 151° .

$C_8H_{10}N_2O_3 = 182$	Cal. %	C	52,74	; H	5,49	; N	15,38
	Tr.		52,78		5,67		15,92

- Pyrrrolo 2,3-d 1 (2H) pyridazinone 53a

16,7 g. (0,1 mole) de formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole ^{23a}, 20 cc. d'hydrate d'hydrazine et 20 cc. d'eau sont chauffés au reflux pendant 2 heures. On ajoute alors 5 cc. d'acide acétique et poursuit le chauffage pendant 1 heure. Après avoir

concentré, refroidi et essoré le solide formé, on le recristallise dans l'éthanol.

On obtient 12,2 gr. (90%) de microcristaux incolores qui fondent à 347°.

$C_6H_5N_3O = 135$ Cal. % C 53,33 ; H 3,70 ; N 31,11

Tr. 53,48 3,75 30,70

N.B. - En chauffant à doux reflux pendant 13 minutes 3,34 g. (0,02 mole) de formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole dans 4 cc. d'hydrate d'hydrazine et 10 cc. d'éthanol, on n'obtient que l'azine 54a : paillettes jaune-paille qui se décomposent à partir de 210° et fondent à 213-214°.

$C_{16}H_{18}N_4O_4 = 330$ Cal. % C 58,18 ; H 5,45 ; N 16,96

Tr. 58,36 5,69 17,42

- Méthyl-5 pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone 53c

On chauffe à l'ébullition pendant 16 heures le mélange formé par 54,3 g.

(0,3 mole) de méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 23c, 120 cc. d'hydrate d'hydrazine, 120 cc. d'eau et 120 cc. d'éthanol. Après avoir concentré et refroidi, on essore le solide formé et le recristallise dans l'éthanol. On obtient 41,7 g. (90%) de microcristaux incolores, F = 238-240°.

$C_{17}H_{17}N_3O = 149$ Calc. % C 56,37 ; H 4,69 ; N 28,18

Tr. 56,45 4,59 28,20

N.B. - Le temps de chauffage indiqué (16 h.) est nécessaire. L'azine 54b, insoluble dans le milieu réactionnel, se transforme lentement. On peut l'isoler en l'essorant à chaud : elle recristallise dans l'acide acétique en petits prismes jaunes, F = 231°.

$C_{18}H_{22}N_4O_4 = 358$ Calc. % C 60,33 ; H 6,14 ; N 15,64

Tr. 60,25 5,95 16,00

- Benzyl-5 pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone 53e

On porte au reflux pendant 18 heures 25,7 g. (0,1 mole) de benzyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrolo 23e, 90 cc. d'hydrate d'hydrazine, 90 cc. d'eau et 90 cc. d'éthanol. On essore à chaud pour séparer l'azine intermédiaire non transformée, laisse refroidir, essore le solide formé et le recristallise dans l'éthanol. On obtient 20,6 g. (91,5 %) de gros prismes incolores, F = 233°.

$C_{13}H_{11}N_3O = 225$	Cal. %	C 69,33	H 4,88	N 18,66
	Tr.	68,75	4,88	18,48

N.B. - L'azine 54c recristallise dans le chloroforme, forme des microcristaux jaunes, F = 187°. Elle peut être convertie en pyridazinone correspondante par chauffage prolongé dans un mélange d'hydrate d'hydrazine et d'éthanol.

$C_{30}H_{30}N_4O_4 = 510$	Cal. %	C 70,58	H 5,82	N 10,98
	Tr.	69,88	6,11	10,96

- Dichloro-6,7 pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone 53b

On porte au reflux pendant 20 minutes 47,2 g. (0,2 mole) de formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrolo 23b, 10 cc. d'hydrate d'hydrazine et 100 cc. d'éthanol. On laisse refroidir et essore. Le solide obtenu est très peu soluble dans l'éthanol et l'acide acétique. On le purifie par "digestion" dans l'éthanol bouillant. On obtient 35 g. (85,7 %) de microcristaux crème, infusibles à 350°

$C_6H_3Cl_2N_3O = 204$	Calc. %	C 35,29	H 1,47	N 20,58	Cl 34,80
	Tr.	35,32	1,75	20,60	34,80

- Méthyl-5 dichloro-6,7 pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone 53d

50 g. (0,2 mole) de méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrole 23d,

100 cc. d'hydrate d'hydrazine, 100 cc. d'eau et 100 cc. d'éthanol sont chauffés au reflux pendant 8 heures. On laisse refroidir, essore et recristallise le solide obtenu dans l'acide acétique. On obtient 39,2 g. (90 %) d'aiguilles jaune-pâle F = 318° .

$C_{17}H_8Cl_2N_3O$	= 218	Cal. %	C 68,53	; H 2,29	; N 19,26	; Cl 32,56
	Tr?		38,51	2,35	19,05	32,20

- Chloro-1 furo [2,3-d] pyridazine 55

En agitant de temps en temps à la main, on chauffe 5 minutes au reflux 24,5 g. de furo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone 51 dans 84 cc. d'oxychlorure de phosphore fraîchement rectifié. On élimine l'excès de $POCl_3$ sous vide et neutralise le résidu par de la soude diluée froide en présence de 200 cc. de chloroforme. Après avoir décanté la phase organique, on extrait deux fois avec 150 cc. de $CHCl_3$, lave les couches chloroformiques réunies à l'eau et évapore le solvant au bain-marie sous vide. Le résidu, repris par le cyclohexane bouillant en présence de noir animal, fournit de fines aiguilles incolores, F = 103° (les rendements varient de 20,8 g. à 24,5 g. soit 75 à 88 %).

$C_6H_3ClN_2O$	= 154,5	Cal. %	C 46,60	; H 1,94	; N 18,12	; Cl 22,97
	Tr.		46,60	2,04	17,79	22,87

- Chloro-1 méthyl-5 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 56a

15 g. (0,1 mole) de méthyl-5 pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone 53c

et 250 cc. d'oxychlorure de phosphore sont chauffés à l'ébullition pendant 20 minutes (temps nécessaire pour transformer toute la pyridazinone). L'excès d'oxychlorure de phosphore est éliminé par distillation sous vide et le résidu est versé dans 500 cc. d'eau chaude. On neutralise par du carbonate de sodium, porte 5 minutes à ébullition et filtre pour éliminer les impuretés. On refroidit, extrait au chloroforme, lave la couche organique à l'eau et le chloroforme est évaporé au bain-marie sous vide. Le résidu, repris dans l'éthanol en présence de noir, puis dans le benzène, fournit 9,6 g. (57 %) d'aiguilles cotonneuses incolores, qui fondent à 149° par chauffage progressif et instantanément par projection à 170°.

$C_7H_6ClN_3 = 167,5$	Cal. %	C 50,14	; H 3,58	; N 25,07	; Cl 21,19
	Tr.	50,37	3,78	24,80	21,00

- Trichloro-1,6,7 méthyl-5 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 56b

4,36 g. (0,02 mole) de méthyl-5 dichloro-6,7 pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone 53d et 50 cc. de $POCl_3$ sont chauffés 30 minutes à ébullition (temps nécessaire pour homogénéiser le mélange). Après avoir éliminé $POCl_3$ sous vide, le résidu est versé dans 150 cc. d'eau tiède, neutralisé par une solution de carbonate de sodium et l'ensemble est porté à ébullition pendant 10 à 15 minutes. On refroidit, essore le solide et le recristallise dans l'éthanol en présence de noir. On obtient ainsi 8,9 g. (94 %) d'aiguilles cotonneuses incolores qui fondent à 200° par chauffage progressif et instantanément par projection à 218°.

$C_7H_4Cl_3N_3 = 236,5$	Cal. %	C 35,51	; H 1,69	; N 17,75	; Cl 45,03
	Tr.	35,35	1,81	17,72	44,40

- Chloro-1 benzyl-5 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 56c

22,50 g. de benzyl-5 pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone et 250 cc.

de POCl_3 sont chauffés 15 minutes au reflux (jusqu'à homogénéisation). L'oxy-chlorure de phosphore est évaporé au bain-marie sous vide et le résidu versé dans 500 cc. d'eau chaude. Après avoir neutralisé par CO_3Na_2 , on porte 10 minutes à ébullition et filtre. Par refroidissement, il se forme des paillettes incolores que l'on essore. On soumet plusieurs fois la fraction insoluble à ce traitement et obtient ainsi au total, après recristallisation dans le cyclohexane 19,3 g. (79,3 %) de paillettes incolores $F = 122^\circ$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3 = 243,5$	Cal. %	C 64,06	; H 4,10	; N 17,24	; Cl 14,57
	Tr.	64,27	4,14	17,29	14,22

FURO [2,3-d] PYRIDAZINES

- Furo [2,3-d] pyridazine 57

On dissout 0,1 g. de soude dans 125 cc. d'éthanol, ajoute 1,55 g. (0,01 mole) de chloro-1 furo [2,3-d] pyridazine 55 et 0,5 g. de charbon palladié à 10 %. Sous pression normale et à température ambiante, on laisse absorber, sous agitation, le volume théorique d'hydrogène. On élimine le charbon palladié par filtration, évapore le solvant au bain-marie sous vide et dissout le résidu dans 20 cc. d'eau. On extrait au chloroforme, évapore le solvant et recristallise le résidu dans le cyclohexane puis l'hexane. On obtient ainsi 0,4 g. de microcristaux incolores, $F = 107-108^\circ$.

Ce composé est identique à celui décrit par ROBBA et Coll.⁽¹⁸⁾.

- Furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ 1 (2H) pyridazine thione 58

a - On mélange 10,2 g. de furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ 1 (2H) pyridazinone, 80 cc. de pyridine anhydre et 25 g. de pentasulfure de phosphore. Après 90 minutes de chauffage à doux reflux, on laisse refroidir, essore le solide formé et le dissout dans 500 cc. de soude 0,3 N. On ajoute 1 g. de noir animal, agite 15 minutes, filtre et acidifie par l'acide acétique. Après 24 heures à 5°, on essore le précipité et le recristallise dans l'éthanol. Aiguilles jaune-clair (4,7 g. soit 41,2 %) , F = 183°.

$C_6H_4N_2SO = 152$ Cal. % C 47,36 ; H 2,63 ; N 18,42 ; S 21,05

Tr. 47,81 2,81 18,60 20,70

b - 5 g. de chloro-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazine 55, 5 g. de thiourée et 120 cc. d'éthanol absolu sont chauffés à reflux pendant 2 heures. On concentre de moitié, refroidit et essore. Le solide, recristallisé dans l'éthanol, fournit 3,1 g. (64,1 %) de furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ 1 (2H) pyridazine thione 58, F = 183°.

- Préparation des amino-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazines 59 a,b,c,d et e

Technique générale

0,01 mole de chloro-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazine 55 et 0,03 mole de l'amine sont dissoutes dans 25 cc. d'éthanol absolu. On chauffe au reflux pendant 5 heures, évapore le solvant, ajoute 20 cc. de soude normale, extrait au chloroforme, lave à l'eau et élimine le chloroforme au bain-marie sous vide. Le résidu est recristallisé dans le solvant indiqué.

Anilino-1 furo $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \end{smallmatrix} \right]$ pyridazine 59a

Paillettes beiges (de l'éthanol) , F = 151°, rendement 19 %

$C_{12}H_9N_3O_2 = 211$ Cal. % C 68,24 ; H 4,26 ; N 19,90

Tr. 68,29 4,25 19,75

(Chloro-3' aniline)-1 furo [2,3-d] pyridazine 59b

Microcristaux incolores (du chloroforme), F = 209° (10 %)

$C_{12}H_8NClO = 245,5$ Cal. % C 58,65 ; H 3,25 ; N 17,10 ; Cl 14,46
Tr. 58,60 3,28 16,69 14,40

Morpholino-1 furo [2,3-d] pyridazine 59c

Paillettes jaunâtres (du cyclohexane), F = 142-143° (28,9 %)

$C_{10}H_{11}N_2O_2 = 205$ Cal. % C 58,53 ; H 5,36 ; N 20,48
Tr. 58,73 5,66 20,55

Pipéridino-1 furo [2,3-d] pyridazine 59d

Aiguilles crème (du cyclohexane), F = 82° (44,4 %)

$C_{11}H_{13}N_2O = 203$ Cal. % C 65,02 ; H 6,40 ; N 20,68
Tr. 64,23 6,03 20,60

(Méthyl-4' pipérazino-1')-1 furo [2,3-d] pyridazine, 59e

Aiguilles jaune-paille (du cyclohexane), F = 119°, (36,7 %)

$C_{11}H_{14}N_2O = 218$ Cal. % C 60,55 ; H 6,42 ; N 25,68
Tr. 59,59 6,42 25,10

- Méthoxy-1 furo [2,3-d] pyridazine 59g

Après avoir dissous 0,26 g. de sodium dans 50 cc. de méthanol absolu,

on ajoute 0,01 mole de chloro-1 furo [2,3-d] pyridazine et chauffe 2 heures au reflux du méthanol. La solution est concentrée de moitié, refroidie et le solide formé, essoré. Recristallisé dans le minimum de méthanol, il fournit 0,2 g. (13,3 %) d'aiguilles crème-clair, F = 158°.

$C_7H_6N_2O_2 = 150$ Cal. % C 56,00 ; H 4,00 ; N 18,66
Tr. 56,14 3,89 18,92

- Phénoxy-1 furo [2,3-d] pyridazine 59f

Les techniques employées pour préparer les phénoxy-1 phtalazines (condensation des chlorophthalazines correspondantes sur le phénol en présence de soude ou de carbonate d'ammonium) laissent la chloro-1 furo [2,3-d] pyridazine inaltérée. On mélange 8,24 g. de phénol, 2,03 g. de sodium dans 200 cc. de xylène sec et chauffe en agitant, jusqu'à disparition de tout le sodium. On additionne alors 12,4 g. (0,08 mole) de chloro-1 [2,3-d] pyridazine 55 et chauffe pendant 2 heures au reflux. Après avoir refroidi et ajouté de l'eau, le xylène est décanté, lavé à l'eau, séché sur SO_2Na et évaporé au bain-marie sous-vide. Le résidu, repris par le cyclohexane, fournit 13,8 g. (81,5 %) de paillettes crème, $F = 114^\circ$.

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2 = 212$ Cal. % C 67,92 ; H 3,77 ; N 13,20
Tr. 68,19 3,60 12,95

- Amino-1 furo [2,3-d] pyridazine 60

2,12 g. (0,01 mole) de phénoxy-1 furo [2,3-d] pyridazine 59 f et 21 g. d'acétate de sodium fondu sont chauffés pendant 30 minutes à $170-180^\circ$. On refroidit, dissout le mélange réactionnel dans 100 cc. d'eau et élimine tous les anions par passage sur une colonne contenant 100 g. de résine DOEX 1- X^2 préalablement préparée par traitement à la soude. On recueille la fraction basique, entièrement passée avec un litre d'eau, et la laisse évaporer. Le solide résiduel est repris dans du cyclohexane à ébullition. La fraction soluble fournit 120 mg. de produit de départ récupéré, la fraction insoluble, recristallisée dans le chloroforme, donne 0,9 g. d'un produit qui fond vers 120° , se resolidifie et refond à 185° . Ce produit, chauffé à 160° , refroidi, puis recristallisé dans le chloroforme, fournit

des prismes incolores, F = 185°.

$C_6H_5N_3O = 135$ Cal. % C 53,33 ; H 3,70 ; N 31,11
Tr. 53,44 3,65 30,70

- Hydrazino-1 furo [2,3-d] pyridazine 61

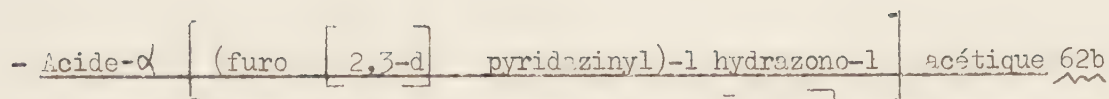
On mélange 3,09 g. (0,02 mole) de chloro-1 furo [2,3-d] pyridazine, 3,3 cc. d'hydrate d'hydrazine et 15 cc. d'éthanol absolu. On agite et chauffe légèrement jusqu'à homogénéisation. Après une nuit à température ambiante, on essore un solide très peu soluble dans l'éthanol et dont l'analyse (Trouvé ; C % 35,41 ; H % 4,98 ; N % 34,35 ; Cl % 11,60) ne correspond à aucun produit attendu. Les eaux mères concentrées et refroidies à -5° fournissent un solide que l'on essore et sèche. Il recristallise dans le chloro-benzène en paillettes jaune-paille, F = 193-195°. Les rendements sont de l'ordre de 15 %.

$C_6H_6N_4O = 150$ Cal. % C 48,00 ; H 4,00 ; N 37,33
Tr. 48,20 4,15 36,90

- N-benzylidène N' [furo [2,3-d] pyridazinyl] -1 hydrazine 62a

On mélange à froid, 0,45 g. d'hydrazino-1 furo [2,3-d] pyridazine, à 0,35 g. d'aldéhyde benzoïque et 25 cc. d'éthanol. On agite 30 minutes à température ambiante, essore le précipité et le recristallise dans l'éthanol. Aiguilles jaune-paille, F = 254° (0,61 g. 85 %)

$C_{13}H_{10}N_4O = 238$ Cal. % C 65,54 ; H 4,20 ; N 23,52
Tr. 65,45 4,18 23,60



On mélange à froid 0,3 g. d'hydrazino-1 furo $\left[\text{2,3-d} \right]$ pyridazine 0,2 g.

d'acide glyoxylique à 80 % et 25 cc. d'éthanol. Après 30 minutes à température ambiante, on essore le précipité formé et le traite par l'éthanol bouillant dans lequel il est insoluble. On obtient 350 mg. (85%) de microcristaux couleur chair, $F = 218^\circ$.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3 = 206$ Cal. % C 46,60 ; H 2,91 ; N 27,17

Tr. 46,22 3,12 27,20

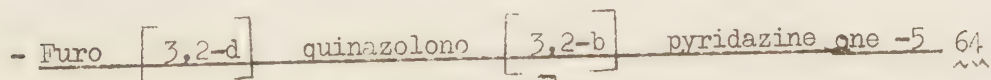


On dissout d'une part 0,5 g. (1/300 mole) d'hydrazino-1 furo $\left[\text{2,3-d} \right]$

pyridazine dans 2 cc. d'acide acétique 2N et d'autre part 0,25 g. de nitrite de sodium dans 1 cc. d'eau. On mélange les deux solutions à 0° et agite pendant 5 minutes. Le précipité formé, essoré, séché et recristallisé dans un mélange d'éthanol et de benzène, fournit 0,15 g. (27,7 %) de microcristaux marron-clair qui fondent, avec décomposition entre 160 et 165° .

$\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_5\text{O} = 161$ Cal. % C 44,72 ; H 1,86 ; N 43,47

Tr. 44,89 2,06 43,50



0,01 mole de chloro-1 furo $\left[\text{2,3-d} \right]$ pyridazine et 0,01 mole d'acide

anthranilique dissous dans 50 cc. d'éthanol à 50 % sont portés pendant 7 heures au reflux. On laisse refroidir, essore le solide formé, le sèche et le sublime sous vide (10 mm. de pression). On obtient 0,6 g. (25,3 %) de microcristaux jaune-clair

qui se décomposent vers 245-255°.

$C_{13}H_7N_3O_2 = 237$	Cal. %	C 65,82	H 2,95	N 17,72
Tr.		66,05	3,00	17,55

- Diacétate du formyl-2 carbéthoxy-3 nitro-5 furanne ⁶⁶

Dans un ballon de 250 cc. à 3 tubulures, refroidi extérieurement par un mélange de glace et de sel, on ajoute, goutte à goutte, en dessous de 0° et sous agitation, 17,5 g. d'acide nitrique (d = 1,49) dans 57,2 g. d'anhydride acétique. Après avoir ajouté 2 gouttes d'acide sulfurique dans le ballon, on additionne, en maintenant la température en dessous de 20° et sous bonne agitation, 16,8 g. de formyl-2 carbéthoxy-3 furanne dissous dans 20,4 cc. d'anhydride acétique. L'addition nécessite environ 30 minutes. Après avoir abandonné 3 heures à 10°, on verse le mélange réactionnel sur 300 g. de glace pilée. On ajoute une solution de soude froide (NaOH = 16 g. , H₂O = 40 cc.), élimine la couche aqueuse en ayant soin de laisser de la glace au contact de l'huile et ajoute 200 cc. de pyridine. Après 1 heure d'abandon et addition de 2 litres d'eau glacée, on essore le solide formé et le recristallise dans l'éthanol. On obtient 7,5 g. (23,8 %) de diacétate du formyl-2 carbéthoxy-3 nitro-5 furanne sous forme de microcristaux ocre-jaune, F = 87°.

$C_{12}H_{13}N_3O_9 = 315$	Cal. %	C 45,71	H 4,12	N 4,44
Tr.		45,32	4,35	4,55

- Semicarbazone du formyl-2 carbéthoxy-3 nitro-5 furanne ⁶⁷

On porte à ébullition 20 cc. d'eau contenant 1 cc. d'acide sulfurique concentré et ajoute 1,58 g. (0,02 mole) du diacétate précédent. On abandonne

5 minutes et additionne 0,56 g. de chlorhydrate de semicarbazide dissous dans 20 cc. d'éthanol. Le mélange des deux solutions (pH = 1) est chauffé 20 minutes au reflux. On laisse refroidir, essore le solide formé et le recristallise dans l'éthanol. On obtient 1,1 g. (81,5 %) de microcristaux jaune-brun fondant par chauffage progressif entre 215 et 228° et instantanément par projection à 250°.

$C_9H_{10}N_4O_6 = 270$ Cal. % C 40,00 ; H 3,70 ; N 20,70
 Tr. 40,23 3,61 20,30

- Thiosemicarbazone du formyl-2 carbéthoxy-3 nitro-5 furanne 68

On ajoute 1,58 g. (0,02 mole) du diacétate 66 à une solution bouillante formée par 1 g. d'acide p-toluène sulfonique dans 10 cc. d'eau. Après 5 minutes, on additionne 0,5 g. de thiosemicarbazide dissous dans 25 cc. d'éthanol bouillant. On chauffe 30 minutes au reflux de l'éthanol, laisse refroidir et essore. Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient 200 mg. de paillettes jaune-paille, F = 206°.

$C_9H_{10}N_4SO_5 = 286$ Cal. % C 37,76 ; H 3,49 ; N 19,58 ; S 11,19
 Tr. 38,38 3,22 19,00 10,82

- Nitro-6 furo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone 69

Une solution de 5 g. de furo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone dans 30 cc. d'acide sulfurique concentré (d = 1,83) est chauffée pendant 5 heures à 90° avec 6 g. de nitrate de potassium. On laisse refroidir, verse dans 200 cc. d'eau glacée essore et recristallise dans l'éthanol. On obtient 2,5 g. (37,6 %) d'aiguilles jaune-crème, F = 237-238°

$C_6H_3N_3O_4 = 181$ Cal. % C 39,77 ; H 1,65 ; N ; 23,20
 Tr. 39,73 1,89 22,99

PYRROLO [2,3-d] PYRIDAZINES

-Méthyl-5 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 74d

A une solution de 0,4 g. de soude dans 125 cc. d'éthanol, on ajoute 1,68 g. (0,01 mole) de chloro-1 méthyl-5 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 56a et 0,5 g. de charbon palladié à 10 %. A température ambiante et sous agitation, on hydrogène sous pression (2,5 atmosphères) pendant 20 minutes. Après avoir filtré le charbon palladié, on évapore l'éthanol au bain-marie sous vide, dissous le résidu dans 50 cc. d'eau et extrait trois fois avec 150 cc. de chloroforme. Le solvant est éliminé au bain-marie et le résidu solide est recristallisé dans le mélange cyclohexane + 50 % benzène, ce qui donne 0,7 g. (52,6 %) de paillettes incolores, F = 111°.

$C_{13}H_{11}N_3 = 133$ Cal. % : C 63,15 ; H 5,26 ; N 31,57.
Tr. 62,92 5,41 31,60

- Benzyl-5 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 74e

On emploie la même technique et les mêmes proportions molaires que dans le cas précédent. Après avoir éliminé l'éthanol sous vide, on recristallise directement le résidu dans le benzène en présence de noir animal. On obtient 1,4 g. soit 67 %, de fines aiguilles incolores, F = 118,5°.

$C_{13}H_{11}N_3 = 209$ Cal. % : 74,64 ; H 5,26 ; N 20,09.
Tr. 74,47 5,33 20,10

-Méthyl-5 pyrrolo [2,3-d] 1. (2H) pyridazine thione 71a

technique a: 2,98 g. (0,02 mole) de méthyl-5 pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone 53c, 2,22 g. de pentasulfure de phosphore et 80 cc. de pyridine

anhydre sont chauffés à ébullition pendant 3 heures. On refroidit et essore. La masse visqueuse qui reste sur le filtre est lavée 3 fois avec 10 cc. de pyridine et éliminée. Après avoir évaporé la pyridine au bain-marie sous vide, le résidu est recristallisé dans le chlorobenzène en paillettes crème, $F = 281-282^{\circ}$.

$C_{77}H_{73}N_3S = 165$ Cal. % : C 50,90 ; H 4,24 ; N 25,45 ; S 19,39.
Tr. 51,03 4,24 25,37 19,38

technique b: 3,35 g. de chloro-1 méthyl-5 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 56a, 3,35 g. de thiourée et 80 cc. d' ethanol absolu sont chauffés au reflux pendant 2 heures. On concentre de moitié, refroidit, essore le solide et le recristallise dans le chlorobenzène. On obtient 0,9 g. de produit cherché dont le point de fusion mélangé avec le produit obtenu par la technique précédente n'est pas abaissé.

~~- Méthyl-5 dichloro-6,7 pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazine thione 71 b~~

4,36 g. (0,02 mole) de la pyridazine 53d, 2,22 g. de P_2S_5 et 80 cc. de

pyridine anhydre sont chauffés au reflux pendant 3 heures. En refroidissant, il se forme une huile très visqueuse que l'on élimine après l'avoir lavée plusieurs fois avec de la pyridine. Cette dernière est évaporée au bain-marie sous vide et le résidu est agité 30 minutes dans 80 cc. d'eau. On essore et recristallise le solide dans l'éthanol ce qui fournit 0,5 g. (10,7 %) de microcristaux crème qui se décomposent par chauffage progressif vers 170° et sont infusibles à 360° .

$C_{75}H_{52}Cl_1N_3S = 234$ Cal. % C 35,89 ; H 2,13 ; N 17,94 ; Cl 30,34 ; S 13,67
Tr. 36,25 2,37 18,00 29,45 13,29

- Benzyl-5 pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazine thione 71c

2,25 g. (0,01 mole) de benzyl-5 pyrrolo [2,3-d] 1 (2H) pyridazinone 53e,

1,11 g. de P_2S_5 et 40 cc. de pyridine anhydre sont chauffés pendant 3 heures au reflux. On refroidit et essore le précipité formé. Ce dernier est lavé 3 fois avec 5 cc. de pyridine et éliminé. La pyridine est évaporée sous vide, le résidu suspendu dans 40 cc. d'eau, agité 30 minutes, essoré et recristallisé dans l'éthanol en aiguilles incolores, $F = 218^\circ$. Rendement 1,5 g. soit 62,2 %.

$C_{13}H_{11}N_3S = 241$	Cal. %	C 61,73	H 4,56	N 17,42	S 13,27
	Tr.	63,91	4,52	17,30	12,72

- Pipéridino, morpholino et benzylamino-1 pyrrolo [2,3-d] pyridazines

Technique générale :

0,03 mole de l'amine, 0,01 mole de CO_2HNa , 0,01 mole de la chloro-1 pyrrolo [2,3-d] pyridazine et 10 cc. d'éther monométhylique de l'éthylène-glycol sont chauffés pendant 18 heures au reflux. Le solvant est évaporé au bain-marie sous vide, le résidu additionné de 50 cc. de potasse 0,5N et extrait au chloroforme. La couche organique est lavée à l'eau et le solvant évaporé sous vide. Le solide résiduel, recristallisé dans le solvant indiqué en présence de noir animal fournit le produit désiré.

- Pipéridino-1 méthyl-5 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 72a

Microcristaux incolores (du cyclohexane) $F = 91^\circ$, rendement 1,3 g. soit 60,3 %.

$C_{12}H_{16}N_4 = 216$	Cal. %	C 66,66	H 7,40	N 25,92
	Tr.	66,46	7,60	25,02

- Morpholino-1 méthyl-5 pyrrolo 2,3-d pyridazine 72b

Microcristaux incolores (du cyclohexane) F = 108-113°, rendement 400 mg.

soit 18,3 %.

$C_{11}H_{14}N_4O = 218$ Cal. % C 60,55 ; H 6,42 ; N 25,68

Tr. 60,37 6,26 25,60

- Benzylamino-1 méthyl-5 pyrrolo 2,3-d pyridazine 72c

Fines aiguilles cotonneuses incolores, F = 217-218° (du cyclohexane)

rendement 300 mg. soit 12,6 %.

$C_{14}H_{14}N_4 = 238$ Cal. % C 70,58 ; H 5,88 ; N 23,52

Tr. 70,64 5,99 23,40

- Pipéridino-1 benzyl-5 pyrrolo 2,3-d pyridazine 74a

Gros prismes incolores (du cyclohexane) F = 119,119,5° rendement 2,3 g.,

soit 78,7 %

$C_{18}H_{20}N_4 = 292$ Cal. % C 73,97 ; H 6,84 ; N 19,17

Tr. 73,91 6,66 19,10

- Morpholino-1 benzyl-5 pyrrolo 2,3-d pyridazine 74b

Microcristaux incolores (du benzène) F = 139,5-140°, rendement 2,1 g. soit

71,5 %.

$C_{17}H_{18}N_4O = 294$ Cal. % C 69,38 ; H 6,12 ; N 19,04

Tr. 69,09 6,67 18,80

- Benzylamino-1 benzyl-5 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 73c

Paillettes ocre (du benzène) F = 166°, rendement 0,6 g. soit 19,1 %

$C_{20}H_{18}N_4 = 314$	Cal. %	C 76,43	; H 5,73	; N 17,83
	Tr.	76,21	5,80	17,85

- Pipéridino-1 méthyl-5 dichloro-6,7 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 73a

Aiguilles incolores (du cyclohexane) F = 158-160° (instantané), par chauffage progressif, il se décompose à partir de 130°, rendement 0,5 g. soit 17,5 %.

$C_{14}H_{14}Cl_2N_4 = 285$	Cal. %	C 50,52	; H 4,91	; N 19,64	; Cl 24,91
	Tr.	50,65	4,83	19,59	24,68

- Benzylamino-1 méthyl-5 dichloro-6,7 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 73b

Fines aiguilles incolores (du cyclohexane) F = 103-107°, rendement 100 mg. soit 3,25 %.

$C_{14}H_{12}Cl_2N_4 = 307$	Cal. %	C 54,72	; H 3,90	; N 18,24	; Cl 23,12
	Tr.	54,67	4,09	18,51	23,79

- Méthyl-1 dichloro-6,7 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 77a

2,06 g. de formyl-2 acétyl-3 dichloro-4,5 pyrrole, 5 cc. d'hydrate d'hydrazine 10 cc. d'éthanol et 5 cc. d'eau sont chauffés au reflux pendant 2 heures. On laisse refroidir, essore et recristallise dans l'éthanol. On obtient 1,8 g. (90 %) de microcristaux jaune-clair qui se décomposent à partir de 250° et sont infusibles à 350°.

$C_7H_5Cl_2N_3 = 202$ Cal. % C 41,58 ; H 2,47 ; N 20,79 ; Cl 35,15
Tr. 11,68 2,63 20,20 34,59

- Diméthyl-1,5 dichloro-6,7 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 77b

4,4 g. (0,02 mole) de méthyl-1 formyl-2 acétyl-3 dichloro-4,5 pyrrole,
10 cc. d'hydrate d'hydrazine, 20 cc. d'éthanol et 10 cc. d'eau sont chauffés pendant
2 heures au reflux. Après avoir concentré de moitié, on refroidit, essore le solide
formé, le sèche et le recristallise dans le benzène. On obtient ainsi 3,8 g. soit
87,9 % d'aiguilles cotonneuses incolores, F = 173°.

$C_8H_7Cl_2N_3 = 216$ Cal. % C 44,44 ; H 3,24 ; N 19,44 ; Cl 32,87
Tr. 44,77 3,06 19,09 32,60

- Phényl-1 méthyl-5 dichloro-6,7 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 77c

1,1 g. (0,005 mole) de méthyl-1 formyl-2 benzoyl-5 dichloro-4,5 pyrrole,
0,25 cc. d'hydrate d'hydrazine et 10 cc. d'éthanol sont portés à ébullition
jusqu'à ce que la solution devienne homogène (2 à 3 minutes). On refroidit, essore
et recristallise dans l'éthanol. On obtient 1,05 g. (75,5 %) d'aiguilles incolores,
F = 176°.

$C_{13}H_9Cl_2N_3 = 278$ Cal. % C 56,11 ; H 3,23 ; N 15,10 ; Cl 25,53
Tr. 56,06 3,41 14,83 25,20

-(Méthoxy-4' phényl)-1 méthyl-5 dichloro-6,7 pyrrolo [2,3-d] pyridazine 77d

1,56 g. (0,005 mole) de méthyl-1 formyl-2 (méthoxy-4' benzoyl)-3 pyrrole,

0,25 cc. d'hydrate d'hydrazine et 10 cc. d'éthanol sont chauffés pendant 1 heure au reflux. On concentre de moitié, refroidit, dilue à l'eau et essore le précipité ainsi obtenu. Ce dernier séché et recristallisé dans un mélange de cyclohexane et de benzène (50 %) fournit 0,9 g. (63,8 %) de fines aiguilles crème-clair, F = 142°.

$C_{14}H_{11}Cl_2N_2O = 308$ Cal. % C 54,54 ; H 3,57 ; N 13,63 ; Cl 23,05

Tr. 54,72 3,67 13,22 22,60

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Au cours de cette étude, dont le but initial était de préparer de nouveaux analogues des bases puriques, nous avons abordé plusieurs problèmes.

Malgré quelques échecs, ce travail nous a permis d'apporter une contribution originale sur les différents points suivants :

1) MODIFICATION DE LA REACTION DE FEIST ET BENARY

L' $\alpha\beta$ -dichloréthyléther employé jusqu'ici dans la réaction de FEIST et BENARY avec les esters β -cétoniques pour la préparation de carbéthoxy-3 furannes et pyrroles substitués en position 2, peut être avantageusement remplacé par les acétates d' $\alpha\beta$ dichloro-(ou dibromo) éthyle.

Alors que le dérivé dichloré de l'acétate de vinyle favorise la formation de l'ester furannique, le dérivé dibromé correspondant permet d'obtenir une plus grande proportion du pyrrole.

2) EXTENSION DE LA REACTION DE FEIST ET BENARY AUX β -DICÉTONES

Cette réaction peut être appliquée aux β -dicétones. Pour la synthèse des furannes, elle ne paraît intéressante que lorsque celles-ci sont symétriques.

L'acétylacétone et la cyclohexane dione-1,3 fournissent ainsi respectivement le méthyl-2 acétyl-3 furanne et le tétrahydro-4,5,6,7 oxo-2 benzofuranne par une méthode simple et directe.

Alors qu'avec l'ammoniaque les β -dicétones engendrent un faible pourcentage d'acyl-3 pyrroles, leur emploi s'avère intéressant pour la préparation des N-méthyl acyl-3 pyrroles substitués en 2 que l'on prépare aisément en les opposant à l'acétate d' β -dibromoéthyle en présence de méthylamine en solution aqueuse.

3) OBTENTION DE FURANNES ET PYRROLES 2,3-BIFONCTIONNELS

Transposée au cas des diacyloxy-4,4 oxo-3 butanoates, la réaction de FEIST et BENARY fournit les esters de l'acide formyl-2 furoïque-3 et ceux des acides formyl-2 pyrrolcarboxylique -3 substitués sur l'azote par le radical de "l'amine" mise en oeuvre dans la réaction.

Par ailleurs, le chlorure de sulfuryle réagit sur les méthyl-2 carbéthoxy-3 pyrroles pour donner naissance aux formyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrroles correspondants.

Appliquée aux méthyl-2 acyl-3 pyrroles, cette dernière réaction fournit les formyl-2 acyl-3 dichloro-4,5 ^{pyrroles.} Condensés avec l'hydrate d'hydrazine, ces derniers permettent entre autre, de prouver la structure des méthyl-2 aroyl-3 pyrroles obtenus à partir des aroylacétones.

- (14) - J.DAVOLL J. chem. Soc. 1960, 131
- (15) - R.H. HAMMER J. of pharm. Sciences 1965, 51, 1826 et 1966, 55, 1096.
- (16a) - E.C. TAYLOR et A. ABUL-HUSN J. J. of org. chem. 1966, 31, 342
- (16b) - E.C. TAYLOR et R.W. HENDESS J. am. Chem. Soc. 1965, 87, 1995.
- (17a) - H. FISCHER R., STURN et H. FRIEDRICH Ann. Chem. 1928, 461, 244
- (17b) - H. FISHER, H. BEYER et E. ZINCKER Ann. Chem. 1931, 486, 55.
- (17c) - H. FISHER, A. KIRSTALMER et B.V. ZYCHLINSKI Ann. Chem. 1932, 500, 1-14
- (18) - M. ROBBA, M.C. ZALUSKI et B. ROQUES C.R., Acad. Sci. 1966, 263, série C, 814
- (19) - E. BENARY Ber. 1911, 44, 493.
- (20) - G. MAZZERA Gaz. Chem. ital. 1902, 32, 512
- (21) - H. LICHTENWALD Z. Phys. chem. 1912, 273, 118
- (22) - W.H. STRAIN Ann. Chem. 1932, 499, 42
- (23) - E.W. SCOTT et J.R. JOHNSON J., Am. Chem. Soc. 1932, 54, 2552.
- (24) - H. GILMAN, R.R. BURTNER et E.W. SMITH Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1932, 51, 407
- (25a) - E.A. WILDMAN et H.I. GRAY, J. Am. Chem. Soc. 1919, 41, 1122.
- (25b) - A.N. PUDOVIK Izvest. Akad. Nauk. SSSR Otdel Khim. Nauk. 1948, 528 ; Chem. Abst. 1949, 43, 2159
- (26a) - Soc. Usines Rhône-Poulenc Brit. Patent. 325-15 ; Chem. Abst. 1930, 24, 3800.
- (26b) - B.S.Mc. ELVAIN et B. FAJARDO-PINZON J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, 651 .
- (27) - H. SHINOHARA, S. MISAKI et I. IMOTO Nippon Kagaku Zasshi 1962, 637 ; Chem. Abst. 1963, 57, 789.
- (28) - C.D. HURD et K. WILKINSON J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 741.
- (29) - E.R. ALEXANDER et S. BALDWIN J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 356.
- (30) - Y.L. GOLDFARF et L. DI. TARASOVA Dokl. Akad. Nauk. SSSR 1962, 142, 358 ; Chem. Abst. 1962, 57, 789.

- (31a) - H.G. GONZALES et R. CASTRO-BRAJICKI An. Real. Soc. Esp. fis. y Quim. 1950, 46b, 68.
- (31b) - H. STETTER et R. LAUTERBACH Ann. Chem. 1962, 655, 25.
- (32a) - R.L. LORD et F.A. MULLER J., Chem. Phys. 1942, 10, 328.
- (32b) - KATRICKY Physical methods in heterocyclic Chemistry Vol. II, Academic. Press, New-York, London 1963.
- (33) - BEILSTEIN VII, a ; p. 683, b ; p. 684.
- (34a) - L. CLAISEN Ber. 1881, 14, 345.
- (34b) - L. CLAISEN et L. CRISMER Ann. Chem. 1883, 218, 135.
- (35) - E. KNOEVENAGEL Ber. 1898, 31, 2585.
- (36) - Org. Synt. WHILEY Col. Vol. III p. 748.
- (37) - Org. Synt. WHILEY Col. Vol. IV p. 427.
- (38) - A. WOLH et M. LANGE Ber. 1908, 41, 3612.
- (39) - B. HELFERICH et A. RUSSE Ber. 56, 762.
- (40) - B. JOHNSON et L. MIKESKA, J. Am. Chem. Soc. 1919, 41, 818.
- (41) - J.H. MONAT, J.L. BOOHER, B.L. HUTCHINGS, E.L.R. STOKSTAD, C.M. WALLER, R.B. ANGLIER, J. SEMB, D.B. COSULCHI, et Y. SUBBAROW, J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 15.
- (42) - S. GRONOWITZ, B. GESTBLOM et B. MATHIASSEN Ark. Fur Chem. 1963, 20, 407.
- (43) - S. GRONOWITZ, A.B. BIEZAIS et B. MATHIASSEN Arkiv. für chem. 1963, 21, 265.
- (44) - Y. AZAHINA, Y. MURAYAMA, B. SHIBATA, T. KARIYONE, S. KUWADA et M. ASANO Acta Phitochem. 1924, 2, 1-23. Chem. Abst. 19, 1199 et 21, 2896.
- (45) - H.A. STAAB et J. IPAKTSHI Tetrahedron Letters 1966, 6, 583.
- (46a) - F. RAMIREZ; H. YAMANAKA et O.H. BASEDOW J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 173.
- (46b) - M.P. CAV , D.R. NAPPIER et R.J. POHL J am. chem. Soc. 1963, 85, 2076.
- (47) - H. MEYER Monatch. 1904, 25, 496.
- (48) - H. FISHER et K. SNEYKAL Ber. 1923, 56, 2374.
- (49) - T.ASEO, G. BUCHI, M.M. ABDEL-YADER, S.B. CHANG, E.L. WICK et G.N. WOGAN J. am. chem. Soc. 1965, 87 (4), 882.

- (50) - C.M. ATKINSON, C.W. BROWN et J.C.E. SIMPSON J. chem. Soc. 1956, 1081.
(51) - H.J. RODDA J. chem. Soc. 1956, 3509.
(52) - J. DRUEY et B.H. RINGIER Hel. chem. Acta 1951, 34, 195.
(53) - H. BEYER et C.E. VOLMER Z. chem. 196, 1, 224. Chem. abst. 1962, 56, 5955.
(54) - H. GILMAN, R.R. BURTELL et B.W. SLATTI Rec. trav. chim. Pays-Bas 1932, 51, 407.
(55) - S. KAMAHARA Yakigaku Zasshi 1961, 2, (6), 483. Chem. abst. 1961, 61, 8304.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

TABLE DES MATIERES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

	<u>Pages.</u>
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I - Synthèse de furannes et pyrroles 2,3-bifonctionnels...	6
- Partie expérimentale	17
CHAPITRE II - Acyloïnation des formyl-2 carbéthoxy-3 furannes et pyrroles	43
- Partie expérimentale	54
CHAPITRE III - Préparation et transformations des furo et pyrrolo [2,3-d] pyridazines	59
- Partie expérimentale	70
CONCLUSIONS -	90
BIBLIOGRAPHIE -	93

